

AUS DER KLINIK FÜR UROLOGIE UND KINDERUROLOGIE
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. med. Rainer Hofmann

Klinische Charakteristika des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Julia Wille, geb. Bauch

aus Chemnitz

Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 4.03.2004

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Maisch

Referent: Prof. Dr. Axel Heidenreich

Koreferent: Prof. Dr. Ulshöfer

meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG.....	10
1.1.	Epidemiologie	10
1.2.	Lebensalter der Patienten mit einem Prostatakarzinom	12
1.3.	Ätiologie und Pathogenese des Prostatakarzinoms	13
1.4.	Anatomie der Prostata	18
1.5.	Physiologie der Prostata	22
1.6.	Manifestationsformen des Prostatakarzinoms	23
1.7.	Präoperative Parameter in Diagnostik und Therapie	24
1.7.1.	Prostata-spezifische Antigen (PSA)	24
1.7.1.1.	Der Tumormarker PSA	24
1.7.1.2.	Das PSA in der Diagnostik	24
1.7.1.3.	Die Wertigkeit des PSA bei der Stadieneinteilung	27
1.7.1.4.	Die Wertigkeit des PSA bei der Verlaufskontrolle	28
1.7.2.	Die digitale rektale Palpation (DRU - digital rektale Untersuchung)	29
1.7.3.	Die Prostatabiopsie	30
1.8.	Radikale Prostatektomie	
1.8.1.	Indikation	32
1.8.2.	RPE bei einem lymphknotenpositiven Prostatakarzinom	34
1.8.3.	RPE bei stark erhöhten PSA-Werten	35
2.	FRAGESTELLUNG	36
2.1.	Pathohistologische Klassifikation	36
2.2.	Einfluss des Alters auf Diagnose und Krankheitsverlauf	36

2.3.	Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf den weiteren Krankheitsverlauf	37
2.4.	Initialer PSA-Wert, Diagnose und weiterer Krankheitsverlauf	37
2.5.	Lebensqualität und EORTC QLQ-30	38
3.	PATIENTEN UND METHODE	39
3.1.	Art der Studie	39
3.2.	Tumorklassifikation	40
3.2.1.	Das TNM- System	40
3.2.2.	Das histologische Grading des Prostatakarzinoms	43
3.3.	Auswertungsmodus	44
3.3.1.	Hypothesenaufstellung	44
3.3.2.	Normalverteilung	45
3.3.3.	Verwendete Testverfahren	45
3.3.4.	Test auf Unabhängigkeit	46
4.	ERGEBNISSE	47
4.1.	Patienten	47
4.1.1	Patientenanzahl	47
4.1.2	Altershäufigkeiten bei Diagnosestellung	48
4.2.	Pathohistologische Klassifikation der Prostatakarzinompräparate	48
4.2.1.	Die pT- Stadienverteilung - Universitätsklinikum Marburg	48
4.2.2.	Die pT- Stadienverteilung im Vergleich Marburg-Hamburg	49
4.3.	Einfluss des Alters auf den Krankheitsverlauf und die Prognose	50
4.3.1.	Die Verteilung der Patienten nach Altersgruppen	50

4.3.2.	Prä- und postoperative diagnostische Ergebnisse	50
4.3.2.1.	Initialer PSA-Wert	50
4.3.2.2.	Prostatavolumen	51
4.3.3.	Pathohistologische Klassifikation und Altersverteilung in beiden Patientenkollektiven	51
4.3.3.1.	Sextantenbiopsie und Grading	51
4.3.3.2.	Bestimmung des pT- Stadium am OP- Resektat	52
4.3.3.3.	Bestimmung des Gradings am OP – Resektat	53
4.3.3.4.	Lymphknotenbefall, positive Absetzungsränder und Invasion des Karzinomgewebes in die angrenzende anatomische Umgebung	54
4.3.3.5.	Der weitere Krankheitsverlauf – Datenerhebung durch den Patientenfragebogen	57
4.3.3.5.1.	Rezidivhäufigkeit und Progress	57
4.3.3.5.2.	Auftreten von Inkontinenz	57
4.3.3.5.2.1.	Kontinenzverhalten unmittelbar nach RPE	57
4.3.3.5.2.2.	Aktuelles Kontinenzverhalten bei Fragebogenaktion	58
4.3.3.5.3.	Auftreten von Potenzstörung nach radikaler Prostatektomie	59
4.3.3.5.4.	Hinweise auf ein Rezidiv in Abhängigkeit von der Altersverteilung	60
4.3.3.5.5.	Die Sterberate	60
4.3.3.6.	Lebensqualität	61
4.3.3.6.1.	Subjektive Gefühl der Krebserkrankung	61
4.3.3.6.2.	Subjektive Beschwerdefreiheit	61
4.3.3.6.3.	Subjektive Einstellung in Bezug auf Heilung und erneute Operation	62
4.3.3.6.4.	Häufigkeit einer positiven Familienanamnese mit einem Prostatakarzinom	63
4.3.3.6.5.	Häufigkeit einer positiven Familienanamnese mit anderen Karzinomerkrankungen	64
4.3.3.6.6.	Eigene positive Karzinomanamnese	65
4.4.	Lymphknotenstatus und Outcome	66
4.4.1.	Verteilung der Patienten nach Lymphknotenbefall in den Jahren 1989-1999	66
4.4.2.	PSA in Abhängigkeit von Lymphknotenstatus	66

4.4.3.	Pathohistologische Klassifikation des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms	67
4.4.3.1.	Die Ergebnisse der Sextantenbiopsie in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus der Patienten	67
4.4.3.2.	Das pT- Stadium	68
4.4.3.3.	Fernmetastasenstatus	70
4.4.3.4.	Grading	70
4.4.3.5.	Die Ausdehnung des Primärtumors	71
4.4.3.5.1.	Ausdehnung des Prostatakarzinoms bei einem Lymphknotenbefall	71
4.4.3.6.	Lymphknotenstatus und Androgenblockade	74
4.4.3.7.	Häufigkeit einer positiven Familienanamnese mit einem Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	74
4.4.3.8.	Hinweis auf ein Rezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	75
4.4.3.9.	Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	75
4.5.	Analyse der unterschiedlichen PSA-Gruppen	75
4.5.1.	Einteilung der Patienten in PSA-Gruppen	75
4.5.2.	Ergebnisse der Sextantenbiopsie in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert	76
4.5.3.	Die pathohistologische Klassifikation des Prostatakarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert	77
4.5.3.1.	Das pT- Stadium	77
4.5.3.2.	Der Lymphknotenbefall	78
4.5.3.3.	Das postoperative Grading	78
4.5.3.4.	Weitere pathohistologische Befunde	79
4.5.4.	Häufigkeit eines Rezidives in Abhängigkeit vom PSA-Wert	81
4.5.5.	Potenzstörung in Abhängigkeit vom PSA-Wert	82
4.6.	Mortalität im Vergleich mit tumorspezifischen Resultaten	83
4.6.1.	Anzahl der Patienten	83
4.6.2.	Mortalität und Altersverteilung jung versus alt	83

4.6.3.	Mortalität und Grading	84
4.6.4.	Mortalität und pT- Stadium	84
4.6.5.	Mortalität und Lymphknotenstatus	85
4.7.	Lebensumstände und Lebensqualität	86
4.7.1.	Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30	86
4.7.1.1	Gesundheitszustand und Lebensqualität: Einschätzung über die letzte Woche	86
4.7.1.2.	Lebensqualität in Bezug auf Kontinenz und Impotenz	87
4.7.1.3.	Lebensqualität und Beschwerdefreiheit	87
4.7.1.4.	EORTC QLQ-C30	88
5.	DISKUSSION	89
5.1.	Pathohistologische Klassifikation	89
5.1.1.	Stadien-Stift in Marburg von 1989 bis 1999	80
5.1.2.	Stadt-Land-Gefälle: Im Vergleich Marburg versus Hamburg	90
5.2.	Einfluss des Alters auf Diagnose und Krankheitsverlauf	91
5.3.	Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf den Krankheitsverlauf	94
5.4.	Einfluss des PSA auf den Krankheitsverlauf	98
5.4.1.	Zusammenhang zwischen PSA-Wert und pathohistologischer Klassifikation	98
5.4.2.	Zusammenhang zwischen PSA-Wert und klinischem Verlauf	99
5.5.	Untersuchung der Mortalität im Vergleich mit tumorspezifischen Parametern	100

5.6.	Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie	102
5.6.1.	Lebensqualität im Vergleich bei jungen und älteren Patienten	102
5.6.2.	Lebensqualität im Langzeitverlauf	103
5.6.3.	EORTC QLQ-C30 – Ein Quality of Life Instrument	103
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	105
7.	LITERATURVERZEICHNIS	107
8.	ANHANG	117
A:	Fragebogen der Patientenbriefe	118
B:	EORTC QLQ-C30	121
	Fragebogen zur Lebensqualität der European Organisation for Research and Treatment of Cancer	
C:	Verwendete Abkürzungen	124

1. EINLEITUNG

1.1. EPIDEMIOLOGIE

Das Prostatakarzinom ist in den westlichen Industrieländern der am häufigsten diagnostizierte maligne Tumor des älteren Mannes und die zweithäufigste zum Tode führende Neubildung (Luboldt et al., 2001).

In den USA erhöhte sich die Zahl der Neuerkrankungen von ehemals 64.000 im Jahre 1979 auf 244.000 im Jahre 1995. Das Risiko, ein invasives Prostatakarzinom zu entwickeln, ist in den USA mit 19% für die männliche Bevölkerung angegeben (Parker et al., 1997). Das zeigt einen Inzidenzanstieg um annähernd das Vierfache (Wingo et al., 1995). Heute liegt die Inzidenz bei über 340.000 Fällen pro Jahr (Parker et al., 1997). Diese Zahl übersteigt weit die Häufigkeit anderer neuentdeckter Malignome: Bronchialkarzinom 96.000, Kolon- und Rektumkarzinom 49.000, Blasenkarzinom 37.000 Erkrankte pro Jahr (Wingo et al., 1995). Die Brustkrebserkrankung stand vor einigen Jahren in der Gesamtheit der Krebserkrankungen noch an erster Stelle der neu diagnostizierten Tumore. Heute hat das Prostatakarzinom mit über 50% häufigeren Primärdiagnosen diese Stellung abgelöst (Parker et al., 1997).

In der Bundesrepublik Deutschland ist in den letzten Jahren ebenfalls ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen, jedoch weniger deutlich als in den USA. Erkrankten 1991 etwa 16.000 Männer an einem Prostatakarzinom, waren es 1995 20.000 Neuerkrankungen. Das entspricht einem Anstieg um lediglich 25% gegenüber etwa 400% in den USA (Hölzel, 1995, Shyan, 1991).

In Deutschland werden derzeit jährlich etwa 31.500 Prostatakarzinome diagnostiziert. Damit ist die Prostata mit 18.7% inzwischen die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann und hat damit 1998 erstmals das Bronchialkarzinom als führenden Tumor der Männer abgelöst (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland et al., 2002).

Ein großer Teil des Inzidenzanstieges beruht neben dem zunehmenden Alter der Patienten auch auf der Einführung und Anwendung neuer spezifischer Methoden in der Diagnostik. Während in den 60er Jahren die digitorektale Untersuchung als einzige Untersuchungsoption für die Früherkennung zur Verfügung stand und die Prostatakarzinome bei Entdeckung oft schon die Organgrenzen überschritten hatten, standen ab Mitte der 80er

Jahre neue diagnostische Hilfsmittel, speziell die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA), zur Verfügung (Rifkin, 1998).

In den USA ist das Prostatakarzinom zur zweithäufigsten Todesursache geworden. Über 42.000 amerikanische Männer sterben jährlich an den Folgen des Karzinoms (Parker et al., 1997), in Deutschland sind es jährlich etwa 9000 Patienten. Damit nahm die Mortalitätsrate seit 1979 um 16% zu (Helpap et al., 1995). Insgesamt versterben etwa 1/3 der Patienten mit einem Prostatakarzinom tumorspezifisch, 24% der Patienten versterben tumorunabhängig, 9,3% entwickeln ein Zweitmalignom (Holzel et al., 1991).

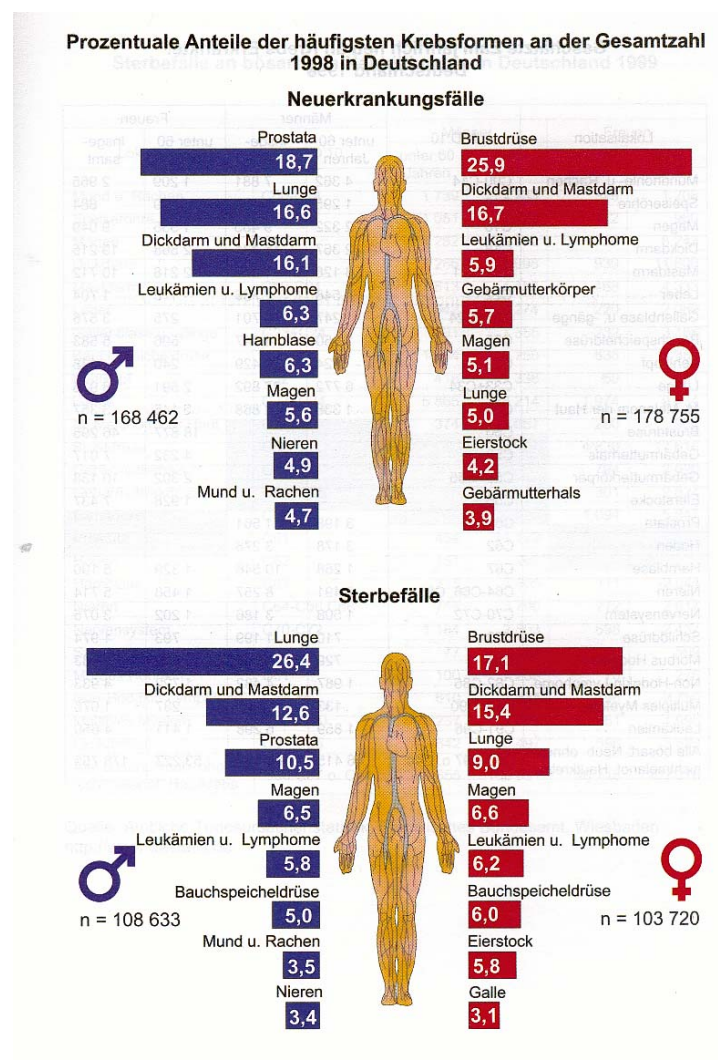


Abb. 1.1: Aus „Krebs in Deutschland-Häufigkeit und Trends“, Herausgeber: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 3.erweiterte, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2002

1.2. LEBENSALTER DER PATIENTEN MIT PROSTATAKARZINOM

Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Inzidenz des Prostatakarzinoms und dem Alter: Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Lebensalter. Weniger als 1% der Prostatakarzinome werden bei Männern unter 50 Jahren diagnostiziert (Bratt et al., 1998). Die Prävalenz liegt unter 6,5. Diese steigt in der Altersgruppe der 80-jährigen auf 1115,4 (Waterbor et al., 1995). Bei Erstmanifestation des Prostatakarzinoms liegt eine relativ konstante Altersverteilung vor (Gronberg et al., 1994). Das zeigt, dass Studien zu Karzinompatienten im jungen Alter wegen der geringen Fallzahlen sehr schwierig durchzuführen sind.

Es wird kontrovers diskutiert, ob junge Karzinompatienten eine schlechtere Prognose haben als ältere. Auf eine positive Korrelation zwischen Alter und Progression wiesen erstmals 1965 Tjaden et al. hin, was darauf folgend in verschiedenen Studien belegt wurde (Johnson et al., 1972) (Wilson et al., 1984) (Bratt et al., 1998). In einer retrospektiven Untersuchung der Cologne Study Group konnten eine signifikant höhere Progressions- und Mortalitätsrate ($p=0,03$ bzw. $p=0,003$) und eine niedrigere Überlebensrate ($p=0,007$) in einer Gruppe mit jungen Patienten unter 55 Jahren mit einem Prostatakarzinom festgestellt werden (Heidenreich et al., 1999). Andere Untersuchungen fanden dagegen keinen Zusammenhang zwischen dem jungen Alter der Patienten und der Prognose eines Prostatakarzinoms (Harrison, 1983, Adami et al., 1986). Gronberg et al. konnten zwar ebenfalls keine signifikant schlechtere Prognose in der Gruppe der jungen Patienten mit Prostatakarzinom finden, dennoch bestand eine eingeschränkte Lebenserwartung in diesem Kollektiv (Gronberg et al., 1994). Aprikian et al. erhoben die gleichen Ergebnisse (Aprikian et al.). In ihrer durchgeführten multivarianten Analyse über die Prognose bezüglich der Einflüsse von Lebensalter, Tumorstadium und Grading auf das Prostatakarzinom erwiesen sich nur die beiden letztgenannten Faktoren als statistisch bedeutsam.

In einer retrospektiven Studie von Smith et al. 2000 wurde beobachtet, dass Patienten, die bei Erstdiagnose eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms 50 Jahre oder jünger waren, signifikant niedrigere Rezidivraten und ein längeres rezidivfreies Überleben hatten als ältere Patienten (Smith et al., 2000a). Diese Daten lassen vermuten, dass sich durch verstärkte Screeninguntersuchungen die Mortalität des Prostatakarzinoms, speziell bei Patienten unter 50 Jahren, effektiv senken lassen kann.

Eine große Bedeutung wird der Krebsfrüherkennungsuntersuchung zugemessen, die seit 1971 gesetzlich in Deutschland verankert ist und jedem Mann ab dem 45. Lebensjahr

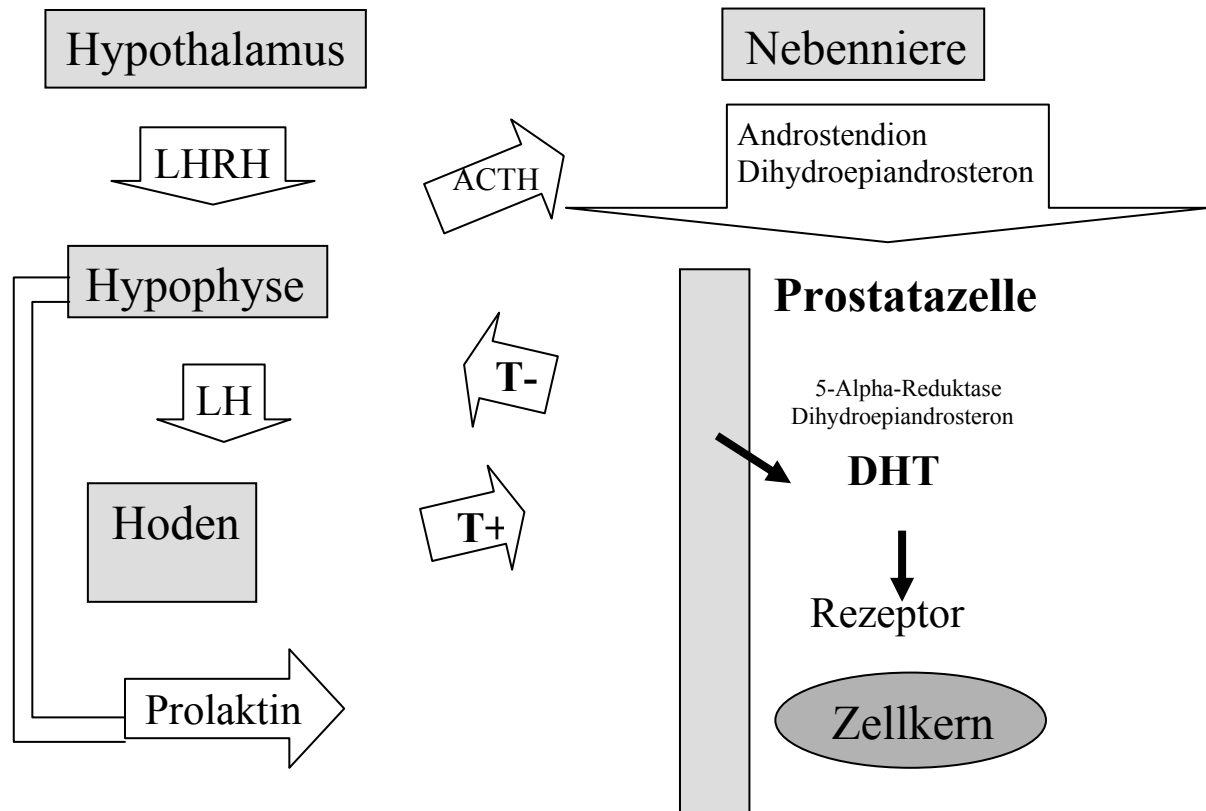
angeboten wird (Flatten, 1995). Diese jährlich empfohlene Untersuchung ermöglicht eine digital rektale Untersuchung der Prostata und die Bestimmung des PSA-Wertes als Tumormarker im Blutserum.

Jeder suspekter Tastbefund oder ein erhöhter PSA-Spiegel gilt unter Ausschluss falsch positiver Werte solange als karzinomverdächtig, bis mit größtmöglicher Sicherheit das Gegenteil bewiesen werden kann (Huland, 1998).

1.3. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DES PROSTATAKARZINOMS

Die hormonelle Komponente in der Entstehung eines Prostatakarzinoms wird in der Fachliteratur sehr unterschiedlich beurteilt. Da sich das Prostatakarzinom therapeutisch durch Hormongaben beeinflussen und manipulieren lässt, nimmt man an, dass endokrinologische Faktoren zur Entstehung des Tumors beitragen. Eine androgene Stimulation als Kofaktor ist sehr wahrscheinlich. Bei fehlender testikulärer Funktion findet keine Karzinogenese statt. Dass sich bei Männern, die vor dem Eintritt in die Pubertät kastriert worden sind, kein Prostatakarzinom entwickelt, unterstützt diese These (Ross et al., 1983) (Altwein, 1997). Für Androgene konnte die mitogene Wirkung auf das Prostatagewebe gesichert werden. Das trifft nicht auf isolierte Epithelzellen zu. Griffith & Khoury (1994) konnten zeigen, dass Wachstumsfaktoren abhängig von der Androgeneinwirkung im Stroma gebildet werden, die konsekutiv zu einer Proliferation des Epithels führen. Bei Androgenentzug bzw. gegengeschlechtlicher Hormonverabreichung kommt es zu einer Proliferationshemmung des Prostatagewebes. Dieser Effekt wird in der adjuvanten Therapie des initial fortgeschrittenen oder rezidierten Prostatakarzinoms genutzt.

Die endokrinen und apokrinen Regulationsmechanismen der Prostatazelle sind bislang nur unvollständig bekannt. Eine zentrale Bedeutung für die Initiierung des Prostatakarzinoms, insbesondere in der Phase der Hormonrefraktärität, wird dem Androgenrezeptor beigemessen (Brinkmann, 2001). Die Abbildung 1.2. veranschaulicht die hypothalamischen, hypophysären und gonadotropen Einflüsse auf die Prostatazelle.



Zeichenerklärung:

LHRH	:	<i>luteinizing hormone-releasing hormone</i>
LH	:	<i>luteinisierendes Hormon</i>
ACTH	:	<i>adrenocorticotropic hormone</i> = Kortikotropin
T	:	<i>Testosteron</i>
DHT	:	<i>Dihydrotestosteron</i>

Abb.1.2. Zusammenfassende Darstellung: Regulation der hormonellen Androgenwirkung auf die Prostatazelle (Rübben & Altwein 1997)(Altwein, 1997)

Außer der Androgeneinwirkung nennt Altwein (1997) weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms:

- Ethnographische Faktoren
- Diätetische Faktoren
- Vasektomie
- Benigne Prostatahyperplasie (BPH)
- Genetische und familiäre Faktoren
- Berufliche Exposition für Schadstoffe

Dem Einfluss von **ethnographischen Faktoren** kommt eine wesentliche Bedeutung für die Prädisposition in der Entwicklung eines Prostatakarzinoms zu, die sich speziell zwischen den kaukasischen und asiatischen Ländern zeigen. Die schwarze Bevölkerung der USA erkrankt im Gegensatz zu anderen Bevölkerungsgruppen häufiger. Die Inzidenzrate ist bei Farbigen im Vergleich zu Japanern rund 30 Mal höher (Wingo et al., 1995). Ähnlich sind die Unterschiede in den altersstandardisierten Mortalitätsraten, die aus 46 Ländern erhoben wurden. Die höchsten Raten sind bei der afroamerikanischen Bevölkerung der USA (26,5) zu finden, gefolgt von der Schweiz (22,5) und Norwegen (21,7). Die Bundesrepublik Deutschland nimmt mit einer Rate von 15,9 Platz 21 und die weiße Bevölkerung der USA mit 16,8 Platz 17 ein. Die niedrigsten Mortalitätsraten haben Japan (3,8) und Hong Kong (2,6) (Wingo et al., 1995).

Die unterschiedliche Häufigkeit des Prostatakarzinoms zwischen den ethnischen Gruppen wird von einigen Autoren auf eine abweichende Androgenkonzentration zurückgeführt. Wu et al. (1995) fanden in einer Fall-Kohorten-Studie heraus, dass das Verhältnis von Dihydrotestosteron (DHT) und Testosteron bei schwarzen Amerikanern am höchsten und bei Amerikanern mit asiatischer Herkunft am niedrigsten war. Weiße Amerikaner nahmen eine Zwischenstellung ein. Die Autoren vermuteten eine Ursache in der Aktivität der 5-Alpha-Reduktase, die Testosteron in Dihydrotestosteron überführt (Wu et al., 1995).

Neben der rein ethnographischen Prädisposition scheinen auch Einflüsse der Umwelt und **diätetische Faktoren** wie Verzehr fettreicher, faserarmer Nahrung, niedriger Konsum von Getreide, grüngelbem Gemüse und Soja in der Ausbildung eines Prostatakarzinoms bedeutend zu sein. So unterliegen Asiaten, die in die USA immigrierten, dem gleichen Erkrankungsrisiko wie die einheimische amerikanische Bevölkerung. Die Inzidenzrate nimmt in den ersten beiden Generationen dramatisch zu und gleicht sich der hohen US-amerikanischen Inzidenz an (Inzidenzanstieg von 1,7 auf 19,8) (Wingo et al., 1995) (Gould, 1995) (Whittemore et al., 1995). Auch der Body-Maß-Index (BMI) scheint einen Einfluss auf das Prostatakarzinom aufzuzeigen. In einer Studie von Moul et al. wurden bei Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² häufiger pT3-Karzinome mit einem höheren Anteil von Lymphknotenmetastasen gefunden als bei Männern mit einem BMI unter 30 kg/m². Auch sank das Alter zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung bei adipösen Patienten (Amling et al., 2001).

Die Meinungen über den Einfluss einer **Vasektomie** gehen in der Literatur auseinander. John et al. (1995) fanden in einer Fall–Kontroll-Untersuchung an 1642 Männern mit einem Prostatakarzinom und 1636 Männern in der Kontrollgruppe auch unter Berücksichtigung der ethnographischen Zusammensetzung keinen signifikanten Zusammenhang. Die Odds Ratio betrug 1,1 mit einem 95%-Vertrauensbereich von 0,83 bis 1,30 (John et al., 1995). Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Crawford et al., die in einer Screeninguntersuchung im Rahmen der Prostate-Cancer-Awareness-Week kein erhöhtes Risiko bei vasektomierten Patienten aufzeigen konnten (Crawford et al., 1995). Wu et al (1995) berichten hingegen über ein signifikant gesteigertes Verhältnis von Dihydrotestosteron (DHT) zu Testosteron und vermuten deswegen eine gesteigerte Inzidenz bei vasektomierten Patienten (Wu et al., 1995).

Die Rolle der **Benigen Prostatahyperplasie (BPH)** bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Myers et al. (1994) vermuten für beide Krankheitsentitäten einen gemeinsamen kausalen Zusammenhang mit Tumorsuppressorgenen (z.B. p53) und Mutationen auf bestimmten Chromosomenabschnitten. Auch der Übergang einer BPH in ein Prostatakarzinom kann bisher nicht sicher ausgeschlossen werden (Altwein, 1997). Wu et al. (1995) fanden in allen Fällen mit einer benignen Prostatahyperplasie eine signifikante Steigerung des Verhältnisses aus Dihydrotestosteron (DHT) und Testosteron (Wu et al., 1995).

Die Diskussion über **genetische Einflüsse** bei der Tumorentstehung wird kontrovers geführt. Wolman (1992) und andere Autoren vermuten in der Tumorgenese eine Kaskade über prämaligne Läsionen wie die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) und intraepitheliale Prostata- Neoplasie (PIN) (Wolman et al.). Auch nichtviralen Karzinogenen wird eine Bedeutung zugesprochen, die über die Überführung von Protoonkogenen in Onkogene verläuft (Myers et al., 1994). Carter et al. (1990) fanden Defekte an den Chromosomen 10 und 16, auf denen Tumorsuppressorgene lokalisiert sind.

Über einen in vielen Studien nachgewiesenen Zusammenhang des Prostatakarzinoms mit dem Mammakarzinom geben Edwards et al. (1998) eine mögliche Erklärung. Beide Tumore werden demnach von einem Tumorsuppressorgen, dem BRCA2, mitverursacht. Die Häufigkeit des Verlustes des BRCA2 beträgt für das Mammakarzinom 35%. In der Untersuchung von Edwards und Mitarbeitern ergaben sich Hinweise, dass im Gewebe der Prostata ebenfalls in 25% kein BRCA2 exprimiert wird (Edwards et al., 1998). Kalish et al.

(2000) widerlegten diese Auffassung, nachdem sie in einer randomisierten, retrospektiven Studie bei Patienten mit positiver familiärer Mamma- und Prostatakarzinomanamnese keinerlei Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Brustkrebserkrankung und dem Prostatakarzinom fanden (Kalish et al., 2000).

Die **berufliche Exposition** für Strahlung oder Schadstoffe wie z.B. Cadmium stellt nach der Meinung von Ross et al. kein kanzerogenes Risiko dar (Ross et al., 1983). Auch Whittemore et al. und Wu et al. kamen zu einer ähnlichen Überzeugung (Whittemore et al., 1995) (Wu et al., 1995).

Der Einfluss einer hohen **Sexualitätsrate** konnte nicht ausreichend bestätigt werden (Gould, 1995). Eine gesteigerte Ejakulationsfrequenz zeigt keinen Anstieg des PSA-Wertes (Heidenreich et al., 1997).

Eine **positive Familienanamnese** ist mittlerweile als Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms anerkannt (Waterbor et al., 1995), nachdem Woolf et al. schon 1960 beobachteten, dass Verwandte von Patienten 3 mal häufiger ein Prostatakarzinom entwickelten als Angehörige von Patienten mit leerer Familienanamnese (Woolf, 1960).

Das Risiko der Brüder von Karzinompatienten, die im 7. Lebensjahrzehnt an einem Prostatakarzinom erkrankten, ein ebensolches Karzinom zu entwickeln, war viermal höher als im Vergleich zu altersgleichen Männern ohne familiäre Anamnese. Zu ähnliche Ergebnissen kamen auch andere Untersucher wie Whittemore et al. und Villers (Whittemore et al., 1995, Villers et al., 1997). In einer Studie von Walsh und Partin wird beschrieben, dass das relative Risiko bei einer positiven Familienanamnese für die erste darauf folgende männliche Generation um das Zweifache ansteigt (Walsh et al., 1997). Auch Kalish et al. (2000) fanden ein erhöhtes Risiko für Patienten mit positiver Familienanamnese, welches hauptsächlich mit dem Auftreten des Prostatakarzinoms von der väterlichen und brüderlichen Seite des Patienten assoziiert war. Das relative Risiko bei der Erkrankung in der Familie betrug 3,29. Bei Männern mit an Prostatakarzinom erkrankten Brüdern lag der relative Risiko bei 3,87 (Kalish et al., 2000). Über eine schlechtere Prognose für ein familiär gehäuft auftretendes Prostatakarzinom konstatieren neben Johnson et al. (1972) und Wilson et al. (1984) auch Kupelian et al. (1997a, 1997b) (Johnson et al., 1972) (Wilson et al., 1984, Kupelian et al., 1997).

Dieser Zusammenhang konnte allerdings in aktuellen Studien nicht bestätigt werden. Bratt et al. berichten 1998 bei ihren Untersuchungen sogar über eine bessere Prognose bei familiärer Häufigkeit, auch wenn dies statistisch nicht abgesichert werden konnte (Bratt et al., 1998). Allerdings konnte nicht ausgeschlossen werden, dass das Ergebnis verfälscht wurde, da Verwandte der relativ jungen Patienten durchaus Träger eines klinisch bislang nicht signifikanten Prostatakarzinoms hätten sein können, welches sich aber wegen des geringen Lebensalters noch nicht manifestiert hatte. Auch Bauer et al. (1998) fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Prognose des Karzinoms und der familiären Häufigkeit (Bauer et al., 1998).

Ein besondere Betreuung und Beratung, verbunden mit einem optimalen Krebsvorsorgeprogramm, können bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese einen günstigen psychologischen Einfluss bewirken (Bratt et al., 1997).

Harvei et al. (1997) beobachteten einen signifikanten Einfluss vom **Bildungs- und Familienstand**. Verheiratete Männer zeigten in ihrer Studie eine um 20% höhere Inzidenz, die außerdem in einem positiven Zusammenhang mit dem Bildungsniveau stand. Weitere Studien bezüglich dieses Zusammenhangs müssen jedoch geführt werden, um genauere Aussagen treffen zu können.

Die Mortalität wurde ebenfalls von sozioökonomischen Faktoren beeinflusst. Die Autoren schließen einen intervenierenden kausalen Einfluss z.B. diätetischer Faktoren ausdrücklich nicht aus. Diese Studie stützt sich auf das Geburtsregister Norwegens, in das die gesamte Bevölkerung und damit 30.000 Fälle mit Prostatakarzinom mit einbezogen wurden (Harvei et al., 1997).

1.4. ANATOMIE DER PROSTATA

Die Vorsteherdrüse (Prostata, griech. προstates = Vorsteher, Vordermann, προstevenai = sich voranstellen) ist die größte akzessorische Geschlechtsdrüse des Mannes. Das von der Größe und Konsistenz oft mit einer Kastanie verglichene Organ erreicht im Erwachsenenalter ein Gewicht von ca. 20 bis 25 Gramm und hat einen Durchmesser von durchschnittlich 3,5 x 1,8 cm. Die Prostata liegt zwischen Harnblasengrund und Diaphragma urogenitale. Sie wird von einer festen bindegewebigen Capsula prostatica umhüllt und kann in zwei Seitenlappen, Lobus dexter et sinister und einen Mittellappen, Lobus medius oder Isthmus prostatae, eingeteilt werden. Auf einer Länge von etwa 3 cm wird sie von der Pars

prostatica der Harnröhre durchzogen, auf deren dorsaler Fläche der Colliculus seminalis gelegen ist. Auf diesem münden beidseits des Colliculus prostaticus die schlitzförmigen Ostien des Ductus ejaculatorius, das gemeinsame Endstück der Vesicula seminalis und des Samenleiters.

Zu erwähnen ist der Ductus deferens, der sich im Bereich der Basis der Prostata mit dem Ausführungsgang der Samenbläschen vereinigt, als Ductus ejaculatorius durch die Prostata verläuft und anschließend auf dem Colliculus seminalis mündet. Der Colliculus seminalis hat im Rahmen operativer Eingriffe eine besondere Bedeutung, da er als Erkennungszeichen für den ca. 3 bis 4 mm proximal entfernt gelegenen M. sphinkter externus gilt. Im Rahmen einer radikalen Prostatektomie gilt er als distale Resektionsgrenze, um einer Schädigung des äußeren Schließmuskels vorzubeugen und eine postoperative Kontinenz zu gewährleisten. Zum anderen kann man davon ausgehen, dass in diesem Bereich bei einer sauberen Apexpräparation die urethralen Absetzungsränder tumorfrei sind. Nachbarschaftsbeziehungen bestehen neben der Harnblase und der Harnröhre auch zu dem an der dorsalen Seite der Prostatakapsel gelegenen Rektum. Dieses wird nur durch die so genannte Denonvillier'sche Faszie von der Drüse getrennt. Diese Nähe erklärt auch die Möglichkeit der Beurteilung der Prostata durch die digital rektale Untersuchung. Zusätzlich bestehen enge anatomische Beziehungen zu den an den Seitenteilen gelegenen M. levator ani und den neurovaskulären Bündeln, die für den Erektionsvorgang wichtige vegetative Nervenfasern an das Corpus cavernosum weiterleiten. Die Prostatakapsel wird durch das Lig. puboprostaticum mit der vorderen Beckenwand und der Symphyse verbunden. Zwischen diesem Ligament und der Prostatakapsel befindet sich der Plexus venosus vesicoprostaticus, der das venöse Blut in die Vv. iliacae externae abfließen lässt. Um massive Blutungen während der Operation zu vermeiden, muss dieser auch als Plexus santorini bezeichnete mächtige Plexus erfolgreich ligiert werden. Die arterielle Blutversorgung wird über die A. vesicalis inferior und A. rectalis media, beide Äste der A. iliaca interna, gewährleistet.

Die Lymphabflusswege der Prostata liegen im Bereich der Fossa obturatoria, der A. iliaca externa und interna, der A. iliaca communis und in der präsakralen Region. Diese Lymphknotenstationen können je nach Lage des primär diagnostizierten Prostatakarzinoms befallen sein (Lippert et al., 2002) (Heidenreich et al., 2000c).

Die Zonen-Anatomie der normalen Prostata wurde von Mc Neal 1965 erstmals beschrieben und unterscheidet eine **periphere Zone**, eine **Übergangs- oder Transitionalzone** und eine **zentrale Zone** (McNeal, 1965). Nach sonographischen und morphologischen Analysen entwickeln sich in ca. 70% der Fälle Prostatakarzinome in der peripheren Zone, 20% der Tumore finden sich in der Transitionszone, insbesondere hochdifferenzierte inzidente Karzinome (Transitionszonenkarzinome). Zu 10% liegen Prostatakarzinome in der zentralen Zone vor (McNeal et al., 1988).

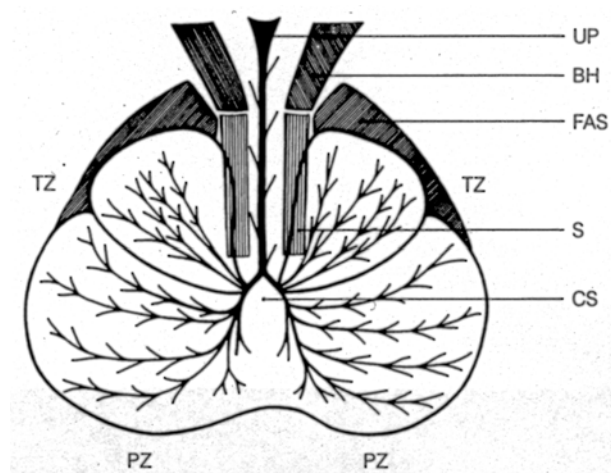


Abb. 1.3.: Zonale Aufgliederung nach Mc Neal (1988) (McNeal et al., 1988) und Aumüller (1989) (Aumüller, 1989).

Periphere Zone (PZ) mit lockeren Stroma- und Drüsenanordnungen. **Transitionszone (TZ)**, mediolateral der Urethra gelegen, mit straffem bindegewebigen Stroma und englumigen Drüsen. **Zentralzone** dorsokranial mit weitlumigen Drüsen und hochzylindrischem Epithel. (UP urethrales prostatics Segment, BH Blasenhal, FAS fibromuskuläres aglanduläres Stroma, S präprostatitischer Sphinkter, CS Colliculus seminalis)

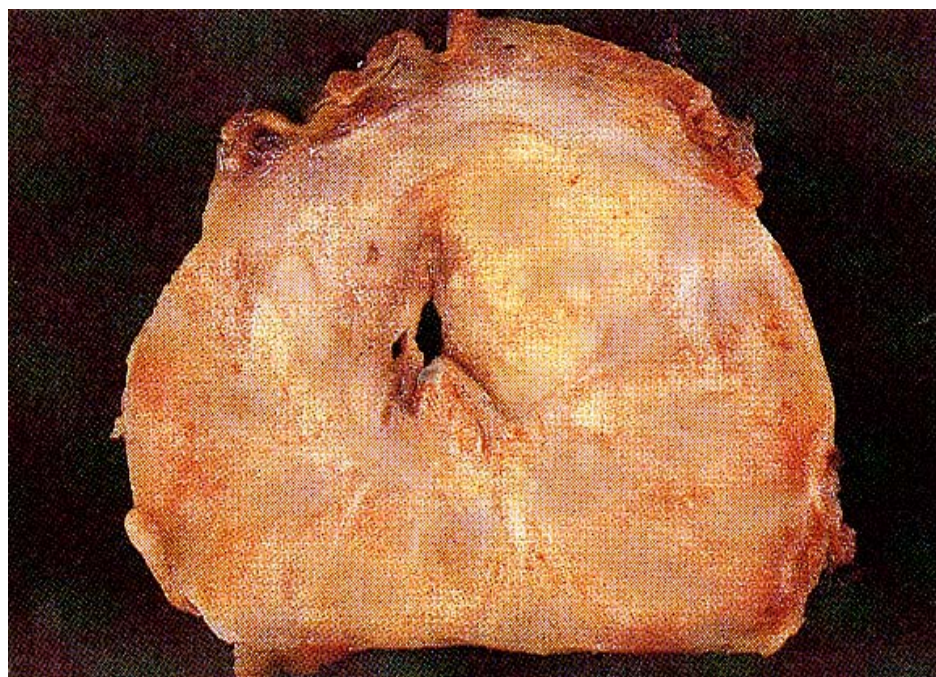


Abb. 1.4.: Kleinknotige karzinomatöse Durchsetzung der Prostata in peripheren und zentralen Abschnitten
Aus: Prostatakarzinom – Pathologie, Praxis und Klinik
Sonderpublikationen B.Helpap:Atlas der Pathologie urologischer Tumoren, Kapitel 3 und H.Rübben: Uroonkologie (2.Auflage), Kapitel 6
Springer Verlag 1998 (Helpap et al., 1995)

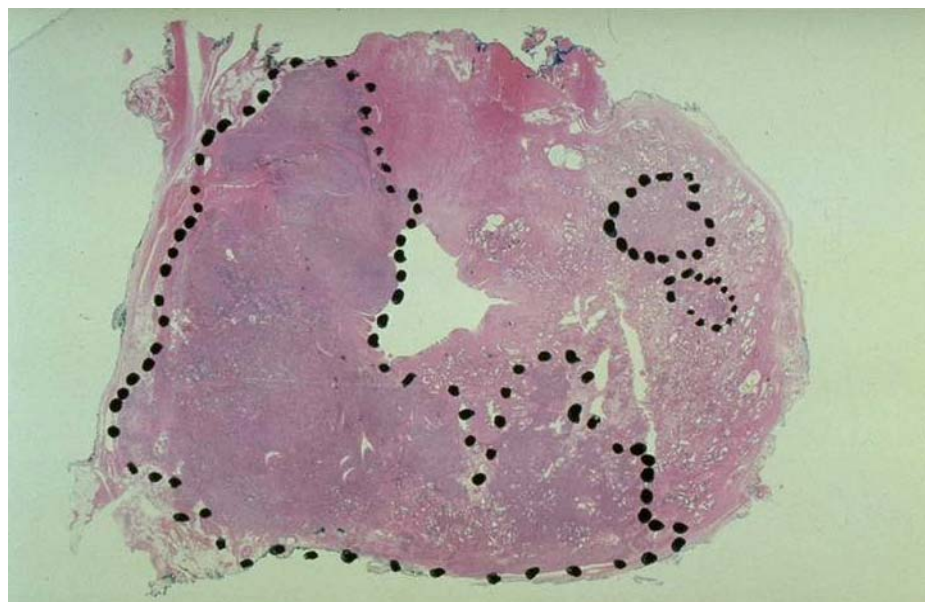


Abb. 1.5.: Großflächenschnitt der Prostata mit ausgedehntem Karzinom und zwei separaten Tumorherden (schwarz markiert)
Hämatoxylin-Eosin-Färbung
Pathologie der Universitätsklinik Marburg

1.5. PHYSIOLOGIE DER PROSTATA

Die Aufgabe der Prostata besteht in der Produktion eines hochwertigen biologischen Sekretes, das im Rahmen einer Ejakulation in das Seminalplasma abgegeben wird. Das Prostatasekret stellt mit etwa 0,5 ml 20% des gesamten Ejakulationsvolumens von etwa 2-6 ml dar und wird von dem sekretorischen Epithel der Prostata gebildet. Es setzt sich außerdem aus den Sekretionen der Samenblasen (1,5-2,0 ml), der Cowper und Littreschen Drüsen (0,1-0,2 ml) zusammen.

Das gebildete Substrat ist reich an hochwertigen Substanzen, die den Fertilisationsprozess des Mannes entscheidend beeinflussen können (Tab. 1.1.).

Quelle	Substanz	Konzentration	Funktion
Prostata	Zink	14 mg/dl	bakterizid
	Citrat	376mg/dl	unbekannt
	Phosphorylcholin	315 mg/dl	bakteriotoxische
	Spermin	273 mg/dl	Aldehyd-
	PSA	30 mg/dl	gruppen
	Saure Phosphatase	20-50 mg/dl	Liquefizierung
	LDH	3.808 U/ml	Liquefizierung
	A-Amylase	9 U/ml	Liquefizierung
Samenblase	Fructose	222 mg/dl	aerobe, anaerobe Energiequelle
	Glukose	7 mg/dl	Energiequelle
	Prostaglandin E, A, B, F	145 µg/ml	Spermienmotilität, Mukuspenetration

Tab. 1.1.: Zusammensetzung der Bestandteile des Ejakulats

Das Ejakulat wird aus dem Seminalplasma und den Spermien zusammengesetzt. Das von den oben genannten Drüsen produzierte Sekret wird während der Ejakulation in einzelnen Fraktionen sequentiell dem Seminalplasma zugeführt, so dass hohe Konzentrationen von Enzymen, Elektrolyten, Aminosäuren und Kohlenhydraten mit speziellen Funktionen resultieren (Tab. 1.1.) (Heidenreich et al., 2000c).

1.6. MANIFESTATIONSFORMEN DES PROSTATAKARZINOMS

Nach den verschiedenen klinischen Entwicklungsstadien des Prostatakarzinoms werden vier Manifestationstypen unterschieden:

- *Inzidentielles Prostatakarzinom*: präsentiert sich als Zufallsbefund ohne klinischen Verdacht; z.B. im Rahmen einer transurethralen Resektion (TURP) bei einer bestehenden benignen Prostatahyperplasie (BPH). Der Palpationsbefund ist unauffällig, die PSA-Serumkonzentration liegt im Normbereich.
- *Latentes Prostatakarzinom (klinisch inapparentes Karzinom)*: wird zu Lebzeiten nicht diagnostiziert und erst im Rahmen einer histologischen Aufarbeitung der Prostata bei einer Autopsie gefunden, ohne je klinisch manifest geworden zu sein. In einer Autopsiestudie von Waterbor et al. konnten bei 40 jährigen in 10%, bei 60 jährigen in 20%, bei 70 jährigen in 37% und bei über 80 jährigen Männern sogar in 59% der Fälle ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden, welches sich nie klinisch manifestiert hat (Waterbor et al., 1995).
- *Okkultes Prostatakarzinom*: primärer Nachweis von schon vorhandenen Metastasen, wird erst im Rahmen der Primärtumorsuche diagnostiziert.
- *Klinisch manifestes Prostatakarzinom*: rektal palpabler Tumor und/ oder Erhöhung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA). In den meisten Fällen hat der Patient bei Diagnosestellung keine klinische Symptome und Beschwerden.

Ausgangspunkt der malignen Proliferation sind die azinären Zellen des Drüsenepithels in der äußeren Zone des Prostatagewebes. 80% der Karzinome entstehen in der peripheren Zone, ca. 20% in der Übergangs oder Transitionalzone. Die zentrale Zone spielt in der Karzinomlokalisierung im Gegensatz zur benignen Prostatahyperplasie (BPH) kaum eine Rolle. Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) wird in eine „High-Grade“ und eine „Low-Grade“ PIN unterteilt. Während sich die high-grade PIN zu einem Prostatakarzinom entwickeln kann, wird der low-grade PIN kein Entartungspotential zugesprochen.

Histologisch dominieren *Adenokarzinome* verschiedener Differenzierungsstufen, von hochdifferenzierten bis anaplastischen Graden mit zum Teil unterschiedlichen Wachstumsmustern, wie zum Beispiel die kribiforme, trabekuläre oder tubuläre Form (Heldpap et al., 1995) (Hammerer et al., 1989).

1.7. PRÄOPERATIVER PARAMETER IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE

1.7.1. Prostata-spezifische Antigen (PSA)

1.7.1.1. Der Tumormarker PSA

Das **prostata-spezifische Antigen** gehört ohne Zweifel zu den effektivsten Tumormarkern in der onkologischen Diagnostik (Marberger et al., 2000) (Heidenreich et al., 2000a). Es wurde erstmals von Wang et al. 1979 im Prostatagewebe isoliert (Wang et al., 1979).

Das PSA ist eine Glykoprotein-Serin-Protease mit einem Molekulargewicht von 34.000 Dalton. Die Synthese findet in Gangepithelialzellen der Prostata Drüse statt. Das PSA kann im Zytoplasma von epithelialen Zellen der Prostata innerhalb der endoplasmatischen Vesiculae und Vakuolen nachgewiesen werden. Die Hauptfunktion des PSA besteht in der Verflüssigung des Ejakulats.

Die Expression von PSA wird genetisch gesteuert und von Testosteron/ Dihydrotestosteron stimuliert (Guinan et al., 1980). Ein Testosteronmangel, der z.B. nach einer Kastration, der Applikation eines Antiandrogens oder LHRH-Analogons entsteht, senkt den PSA-Spiegel (Altwein, 1997). Im Seminalplasma ist es in einer Konzentration von 0,3-3 mg/ml nachweisbar. Dagegen liegt die Serumkonzentration gewöhnlich um den Faktor 1000 niedriger. Es konnte festgestellt werden, dass es Unterschiede in den PSA-Werten zwischen den Rassen gibt. Bei afroamerikanischen Männern zwischen 20 und 45 Jahren ist der Basisspiegel des PSA mit 0,52 ng/ml höher als bei der weißen Bevölkerung mit durchschnittlich 0,4 ng/ml ($p=0,04$). Die klinische Relevanz für diese Erkenntnis muss noch weiter untersucht werden (Preston et al., 2000).

1.7.1.2. Das PSA in der Diagnostik

Das prostataspezifische Antigen wird nahezu ausschließlich vom Gewebe der Prostata gebildet (Ausnahmen: Mammakarzinom, Pankreas, Speicheldrüsen, periurethrale Drüsen) und als klinisch nutzbarer Tumormarker in das Serum abgegeben.

Das PSA ist somit ein gewebe- und organspezifischer, nicht jedoch tumorspezifischer Marker. Es kann zum Anstieg des PSA-Wertes bei akuter Prostatitis, benigner Prostatahyperplasie, nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen wie zum Beispiel

bei Zystoskopien, Urethroskopien und TRUS, oder der digital rektalen Untersuchung kommen (Oesterling et al., 1993a) .

Eine erhöhte PSA-Serumkonzentration ist somit als relative Richtlinie für das Vorliegen eines pathologischen Zustandes anzusehen und nicht als definierte absolute Messgröße (Rifkin, 1998). Während instrumentelle Eingriffe am unteren Harntrakt, ein Harnverhalt und auch sportliche Aktivität wie Fahrradfahren innerhalb weniger Tage vor der PSA-Bestimmung zu falsch positiven Werten führen können (Höhl, 2000), wurde der Einfluss der Ejakulation auf den PSA-Spiegel immer kontrovers diskutiert. In einer Studie von Heidenreich et al. 1997 konnte kein physiologischer Zusammenhang gefunden werden, so dass der PSA-Wert davon unbeeinflusst zu sein scheint (Heidenreich et al., 1997).

Durch die routinemäßige PSA-Bestimmung im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchung werden zunehmend organbegrenzte Malignome diagnostiziert, so dass sich seit Einführung der PSA-Bestimmung ein so genannter Stadienshift von lokal fortgeschrittenen (pT3) zu lokal begrenzten Tumoren (pT1-2) beobachten lässt. In den USA haben sich deswegen Vorsorgeprogramme wie die „Prostate Cancer Awareness Week“ etabliert (Crawford et al., 1995). Durch gezielte örtliche Werbung in 6 Zentren der USA unterzogen sich 6630 Männer im Alter vom 50 bis 80 Jahren einer Krebsvorsorgeuntersuchung. Mittels der PSA-Wert-Bestimmung und der digital rektalen Palpation konnten in diesem Kollektiv 264 (5,8%) Prostatakarzinome entdeckt werden (Crawford et al., 1995). Auch in Deutschland war im Rahmen einer Screeningwoche mit einer unspezifischen PSA-Testung die Detektionsrate ähnlich (Luboldt et al., 1999) (Luboldt et al., 2000).

Aufgrund der Ergebnisse von Reihenuntersuchungen und positiven Korrelationen des PSA-Wertes mit dem klinischen Stadium, dem pathohistologischen Stadium nach einer radikalen Prostatektomie und dem klinischen Verlauf von Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom sind so genannte „Normalwerte“ des Markers ermittelt worden, die mit einem geringeren Erkrankungsrisiko assoziiert sind als über der Norm gelegene PSA-Werte (Tab. 1.2.) (Stamey et al., 1989, Partin et al., 1990, Oesterling et al., 1993b, Blackwell et al., 1994). Ein PSA-Wert bis 4 ng/ml wird im Allgemeinen als obere Normgrenze für den Übergang in einen pathologischen Bereich gewertet. Ab einem Wert von 4 ng/ml wird eine Biopsie der Prostata empfohlen, auch wenn der Palpationsbefund unauffällig sein sollte (Catalona et al., 2000). Dennoch konnten sich in Studien bei einem PSA kleiner als 4 ng/ml in etwa 20% der Fälle Prostatakarzinome nachweisen lassen, bei einem PSA größer als 4 ng/ml sogar in ca. 30 % der Fälle. Mehr als 50% der diagnostizierten Karzinome zeigten eine PSA-Erhöhung von mehr als 10 ng/ ml (Rifkin, 1998, Catalona et al., 2000).

In der Literatur wird die Notwendigkeit eines eventuell niedriger angesetzten alterskorrigierten PSA- Grenzwertes diskutiert (Eastham et al., 1999) (Catalona et al., 2000).(Marberger et al., 2000).(Carter, 2000). Catalona et al. konnten in einer Studie im Jahre 2000 zeigen, dass mit einem niedriger angesetzten PSA- Grenzbereich von 2,6 bis 4,0 ng/ml bei negativen Palpationsbefund in annähernd 20% der Fälle ein Prostatakarzinom gefunden werden konnte, das Aussicht auf eine kurative Behandlung hatte (Rifkin, 1998, Catalona et al., 2000).

Eine niedrigere PSA-Grenze würde zwar einerseits die Rate der durchgeführten Prostatabiopsien erhöhen, andererseits könnte die Neuentdeckungsrate für klinisch kurative Karzinome erhöht und die Mortalitätsrate eventuell gesenkt werden. Neue Studien werden diese Problematik allerdings noch weiter untersuchen müssen.

Es muss beachtet werden, dass das Alter einen Einfluss auf den PSA-Spiegel nehmen kann. So kann ein normaler PSA-Spiegel durch eine benigne Prostatahyperplasie als typische Erkrankung des älteren Mannes zu einem Werteanstieg führen (Tabelle 1.2.). Es wurden altersspezifische Grenzwerte aufgestellt, die die Biologie des Tumors berücksichtigen.

Lebensalter	PSA- Wert in ng / ml
40 – 50	0,0 - 2,5
50 – 60	0,0 - 3,5
60 – 70	0,0 - 4,5
> 70	0,0 - 6,5

Tab. 1.2.: PSA-Grenzwerte in Abhängigkeit vom Alter
Oesterling et al. , JAMA 270, 1993

Als Ausweg aus dieser klinisch oftmals schwierig einzuordnenden Situation wurde die PSA-Density als potentieller Marker eingesetzt (Thon et al., 1996). Man stützt sich auf die Tatsache, dass aufgrund der Korrelation des PSA mit dem Volumen des Gewebes eine Berechnung des Quotienten PSA: Prostatavolumen die Differentialdiagnose BPH versus Prostatakarzinom erleichtern könnte. Hintergrund ist, dass gesundes Prostatagewebe etwa 0,3 ng PSA pro Gramm Prostatagewebe synthetisiert, malignes hingegen produziert etwa 3,5 ng PSA pro Gramm (Altwein, 1997).

Es konnte allerdings in zahlreichen Untersuchungen festgestellt werden, dass die PSA-Dichte- Messung kein signifikanter Parameter für die Diagnose eines Prostatakarzinoms

darstellt und weder sensitiver noch spezifischer im Vergleich zur alleinigen PSA-Bestimmung ist (Catalona et al., 1994a, Thon et al., 1996).

Bei der Beurteilung der im Rahmen der Vorsorge ermittelten PSA- Werte sind *Alter* (Oesterling et al., 1993a), *Rasse*, *Familienanamnese*, *Eigenanamnese* in Bezug auf eine benigne Prostatahyperplasie oder Prostatitis (Anstieg der PSA-Serumwerte bis auf 80 ng/ml im Serum), eventuell schon *vorher durchgeführter Prostatabiopsien* (je nach Anzahl der Stanzen 2,6-57 fache Steigerung) und ermittelbares *freies PSA und human kallikrein 2* zu berücksichtigen (Altwein, 1997, Catalona et al., 2000). (Carter, 2000).

Es wird vermutet, dass die durch Eingriffe oder Entzündungen hervorgerufene PSA-Erhöhung auf ein Leck in den speichernden epithelialen Zellen der Prostata zurückzuführen ist (Hasui et al., 1994).

Die noch zu Beginn der 90er Jahre bestimmten Parameter *Prostataphosphatase* und *saure Phosphatase* wurden von der PSA-Bestimmung abgelöst und spielen heute nur noch eine untergeordneter Rolle. Sie erbringen gegenüber dem PSA keine diagnostischen oder prognostischen Vorteile und haben daher in der klinischen Routine keinen Stellenwert mehr.

1.7.1.3. Die Wertigkeit des PSA bei der Stadieneinteilung

Der steigende PSA-Spiegel korreliert mit der Ausbreitung des Tumors. Die Rate der organbegrenzten Prostatakarzinome nimmt ab, die der organüberschreitenden zu.

Bei einem PSA-Wert <2,0 ng/ml liegt die Rate der auf die Prostata begrenzten Tumore bei 70%, bei einem PSA >50 ng/ml können nur noch 7% der Karzinome als organbeschränkt betrachtet werden (Kleer et al., 1993, D'Amico et al., 1998, Ehreth et al., 1995).

Entsprechend kann das Risiko des Auftretens von Lymphknotenmetastasen anhand des PSA-Spiegels berechnet werden (Denis et al., 1995):

PSA in ng/ml	pN+
0-4	1- 8%
4-10	5-12%
10-20	0-18%
25-50	25%
> 50	52%

Tab. 1.3.: Risiko von einem positiven Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von Höhe des PSA-Wertes
Denis et al., Cancer, 1995

Die Aussagekraft des PSA für die Entscheidung einer kurativen versus einer palliativen Therapie ist sehr groß. Dennoch werden die Grenzen der PSA-Bestimmung aufgezeigt, da bei einem im Normbereich liegenden PSA-Wert schon 8% der Patienten Lymphknotenmetastasen aufweisen können (Tab.1.3.).

Ein auf Lymphknotenmetastasen hinweisender Grenzwert fehlt bisher (Wirth et al., 1990).

Zwei von Partin et al. 1984 entwickelte Nomogramme können bei Kenntnis des PSA-Spiegels und dem Differenzierungsstadium des Karzinoms (Gleason-Score) eine Abschätzung für eine T- und N- Stadieneinteilung ermöglichen. Diese auch als „Partin-Tafeln“ bezeichneten Nomogramme wurden im Laufe der Zeit erneuert und verbessert, so dass durch erweiterte Stratifizierung des Serum-PSA-Spiegels, des klinisch feststellbaren TNM-Stadiums und dem durch die Prostatabiopsie gewonnenen Gleason-Scores generelle Aussagen über das Erscheinungsbild und pathologische Stadium des neu diagnostizierten Karzinoms getroffen werden können. Sie können individuell zur Beratung eines Patienten dienen und ihm Hilfestellung bei Entscheidungen des weiteren Procederes geben (Partin et al., 2001).

Es wurde diskutiert, ob es sinnvoll ist, bei einem PSA-Wert über 20 ng/ml operativ zu intervenieren. In einer Studie von Hull et al. wurden 1000 Karzinompatienten mit einem präoperativen PSA >20 ng/ml ohne simultane Hormonablation radikal prostatektomiert. Man beobachtete, dass 75% der Patienten nach 10 Jahren ohne Tumorprogress waren. Es zeigte sich deutliche Effizienz in der progressionsfreien Langzeitkontrolle, so dass man von einer kurativen Behandlung auch bei stark erhöhten PSA-Werten ausgehen kann (Hull et al., 2002).

1.7.1.4. Die Wertigkeit des PSA bei der Verlaufskontrolle

Nach einer kurativen radikalen Prostatektomie darf das PSA nicht mehr nachweisbar sein. Auf der Basis der Halbwertszeit des PSA im Serum von 1,3 Tagen sollte der Spiegel innerhalb von 21 bis 30 Tagen nach einer radikalen Operation unter die nachweisbare Grenze gefallen sein. Ein Anstieg des Wertes nach dieser Zeit deutet auf ein Wiederauftreten der Erkrankung hin (Pound et al., 1997). Bereits ein Anstieg um 0,2 ng/ml ist mit einem biochemischen Rezidiv gleichzusetzen (Oesterling et al., 1988, Wirth et al., 1995).

Das relative Risiko eines biochemischen Tumorrezidivs ist von verschiedenen klinischen und pathologischen Faktoren abhängig. Neben dem pT-Stadium und dem

Differenzierungsstadium (Gleason-Score), basierend auf der pathohistologischen Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates, konnte auch der präoperativen PSA-Wert als einer der wichtigsten und signifikantesten Indikatoren festgesetzt werden (Epstein et al., 1996, Kupelian et al., 1996, D'Amico et al., 1998).

Hochrisikogruppen sind Patienten mit einem pT-Stadium größer als pT2b, einem Gleason Score größer als 7 und einem präoperativen PSA größer als 20 ng/ml (Laufer et al., 2000). Andere Studien verbinden einen präoperativen PSA-Spiegel von mehr als 10 ng/ml bereits mit einem erhöhten Rezidivrisiko (Hertle, 1998). Pound et al. zeigten 1997 in einer Studie mit 1623 Patienten, dass Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml eine signifikant niedrigere Rezidivrate aufwiesen als Männer mit einem präoperativen PSA-Spiegel über 20 ng/ml (Pound et al., 1997). Als zusätzliche Risikofaktoren gelten positive operative Absetzungsränder, Lymphknoten- und Samenblasenbefall (Zincke et al., 1994b, Epstein et al., 1996). Koch et al. verbinden hauptsächlich den Gleason-Score mit einem schnellen PSA-Anstieg und geben anderen pathologischen Merkmalen eine untergeordnete Stellung (Koch et al., 2000).

Ein rascher PSA-Anstieg (mit einer kurzen PSA-Verdopplungszeit) spricht eher für eine eingetretene Fernmetastasierung und damit für eine schlechte Prognose, während ein langsamer Anstieg der Serumwerte (lange PSA-Verdopplungszeit) das Indiz für ein Lokalrezidiv ist. Kommt es schon im ersten postoperativen Jahr zu einer PSA-Erhöhung, bedeutet dies ein höheres Progressrisiko als ein Anstieg im 2. oder 3. Jahre nach der radikalen Operation (Partin et al., 1994).

Es wird daher empfohlen, innerhalb des ersten Jahres nach einer radikalen Prostatektomie 3-monatige PSA-Kontrolle durchzuführen, anschließend in halbjährlichen Abständen im 2. bis 5 Jahr. Später sind jährliche Kontrolluntersuchungen sinnvoll (Oh et al., 1999).

1.7.2. Die digitale rektale Palpation (DRU - digital rektale Untersuchung)

Die rektale Palpation ist das sensitivste Verfahren bei der Verdachtsdiagnose eines Prostatakarzinoms, wenn auch ein sehr unspezifisches (Guinan et al., 1980). Sie gehört zu den Basisuntersuchungen bei der Diagnosestellung des Prostatakarzinoms. Die DRU war bis zu Beginn der achtziger Jahre Hauptpfeiler der Früherkennungsdiagnostik. Heute wird sie durch PSA-Wert-Bestimmung und bildgebende Verfahren wie den transrektalen Ultraschall (TRUS) ergänzt (Rifkin, 1998).

Mittels rektaler Palpation können Aussagen über Größe und Konsistenz der Drüse gemacht, eventuelle Asymmetrien in Form von Ausbuchtungen erkannt und die Gewebebeschaffenheit in Gestalt von Verhärtungen oder Knoten beurteilt werden.

Die DRU ist ein einfaches und kostengünstiges Diagnostikum. Mit ihrer Hilfe werden etwa 70% aller Karzinome in der peripheren Zone der Prostata festgestellt. Karzinome der Transitionalzone werden dadurch leider nicht erfasst (Bratt et al., 1997).

Die rektale Palpation setzt eine gewisse Übung und Erfahrung des Untersuchers voraus (Oesterling et al., 1993b). Sie sollte jedoch von Ärzten aller Fachrichtungen bei einer körperlichen Untersuchung obligatorisch durchgeführt werden. In den alten Bundesländern wurden 1989 im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durch die Rektaluntersuchung bei 1,3 Millionen Männern 1517 (0,1%) Prostatakarzinome neu diagnostiziert, hauptsächlich durch Nicht-Urologen (Flatten, 1995). Auch wenn die Sensitivität der digitalen Untersuchung durch die Kombination mit der PSA-Bestimmung erhöht wird, erbringt der alleinige suspekte Tastbefund bei einem ansonsten unauffälligen PSA-Wert den entscheidenden Hinweis auf ein Prostatakarzinom (Carvalhal et al., 1999).

1.7.3. Die Prostatabiopsie

Nach der PSA-Bestimmung und der DRU sollte jeder Verdacht auf eine karzinomatöse Entartung bis zum Beweis des Gegenteils als Tumordiagnose gewertet werden (Höhl, 2000). Ein definitiver Gewebenachweis kann histologisch durch Stanzbiopsie oder zytologisch durch Feinnadelbiopsie erfolgen. Der Vorteil der Aspirationszytologie besteht darin, dass größere Areale der Prostata auf das Vorliegen pathologischer Zellen geprüft werden können; hingegen ist die Bestimmung des Gleason Scores als eines der wichtigsten Prognostikatoren nicht möglich. Mit der transrektalen Stanzbiopsie kann neben dem Gleason Score auch die high- oder low-grade PIN nachgewiesen werden. Ein weiterer für die Diagnosestellung wichtiger Parameter ist das Verhältnis von tumorbefallenen und entnommenen Stanzen. Man gewinnt bei der Biopsie je 3 Gewebestanzungen aus beiden Prostataseitenlappen, wobei palpatorische und sonographisch suspekte Areale zusätzlich biopsiert werden. Je mehr Zylinder gewonnen werden, umso höher kann die Detektionsrate eines eventuell vorhandenen Karzinoms sein. Die gewonnenen Gewebeproben geben nicht nur Auskunft über die Differenzierung des Prostatakarzinoms und das mögliche Tumorstadium, sondern es können auch Aussagen über das Risiko einer extraprostatatischen Extension getroffen werden (Partin-Tafeln). Das durch Biopsie erfasste Tumolvolumen ist abhängig von der

Tumorverteilung innerhalb der Prostata, der Anzahl der positiven Zylinder und dem prozentualen Gehalt an karzinomatösem Gewebe der Zylinderflächen. Der Malignitätsgrad ist in vielen Fällen bis zu 45% unterklassifiziert und bis zu 32% überklassifiziert (Höhl, 2000).

Pathohistologisch negative Gewebszylinder bei gleichzeitig messbarer Erhöhung des PSA-Wertes im Serum müssen neben dem bestehenden dringenden Verdacht auf ein Karzinom an eine benigne Prostataalteration denken lassen. Wenn eine gutartige Ätiologie ausgeschlossen werden kann, muss bei weiterhin erhöhtem PSA-Wert eine Re-Stanze durchgeführt werden. Spätestens bei der Re-Stanze sollten zur Erhöhung der Detektionsrate 12 Stenzen entnommen werden (Altwein, 1997, Okada et al., 2000).

Eine Mehrfachbiopsie lässt einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und der Anzahl der prostatakarzinomspezifischen Stenzen vermuten. Hammerer et al konnten 1991 zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung mit dem Volumen des Prostatakarzinoms in den gewonnenen Zylindern linear zunimmt (Hammerer et al., 1991).

Die Komplikationsrate bei der transrektalen Biopsiegewinnung ist gering. Ernste Zwischenfälle treten selten auf. Zu den Hauptkomplikationen werden die Hämaturie, eine Hämatospermie und Blutauflagerungen im Stuhl gezählt, die nach einigen Tagen wieder abklingen. Selten kommt es zu obstruierenden Miktionsbeschwerden, Übelkeit und Epididymitiden (Collins et al.).

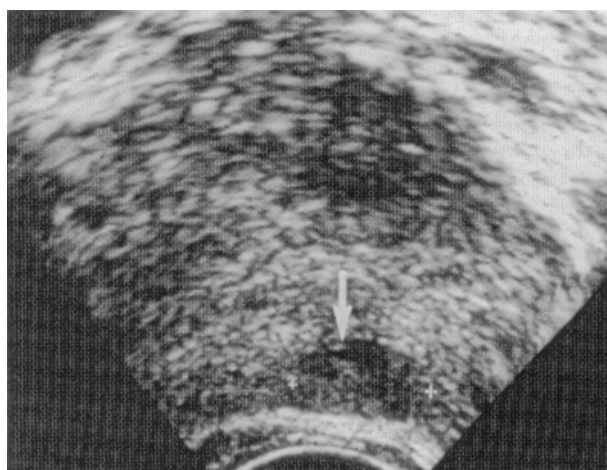


Abb. 1.6.: Prostatakarzinom im transrektalen Ultraschall (TRUS). Der Pfeil zeigt auf die typisch hypodens erscheinende Region, lokalisiert in der peripheren Prostata.

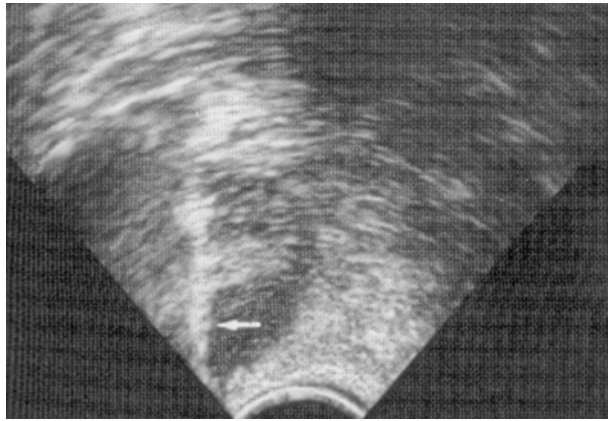


Abb. 1.7.: Sonographisch gesteuerte transrektale Prostatabiopsie. Der Pfeil zeigt auf die Biopsienadel im hypodensen Karzinomgebiet.
 aus: Cambell' Urology, Volume 1
 P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan, A.J. Wein;
 Seventh Edition, W.B. Saunders Company, 1998 (Walsh et al., 1998)

1.8. RADIKALE PROSTATEKTOMIE

1.8.1. Indikation

Die Radikale Prostatektomie (RPE) ist derzeit in der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms das am häufigsten angewendete Verfahren. Sie erlaubt eine nachvollziehbare lokale Tumorkontrolle und eine exakte histopathologische Tumorklassifikation.

Die Indikation für eine RPE richtet sich nach dem Tumorstadium bei Diagnosestellung und wird von dem Gesundheitszustand des Patienten mit eventuell bestehenden Begleiterkrankungen und der voraussichtlichen Lebenserwartung bestimmt (Huland, 1998, Heidenreich et al., 2000b). Bei einer geschätzten Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren, wobei das biologische Alter und nicht das numerische gezählt werden sollte, und einem guten gesundheitlichen Status des Patienten steht für die kurative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms die radikale Prostatektomie (RPE) als Standardverfahren zur Verfügung (Zincke et al., 1994a). Die erste perineale radikale Prostatovesikulektomie wurde von Hugh Hampton Young im April 1904 an der John Hopkins University in Baltimore/USA durchgeführt (Dietrich, 2000) (Wingo et al., 1995). T.J.Millin beschrieb 1945/46

erstmal den retro- bzw. suprapubischen Operationszugang, welcher nach seiner Etablierung heute den gleichen Stellenwert hinsichtlich Durchführbarkeit und Radikalität besitzt (Millin, 1945).

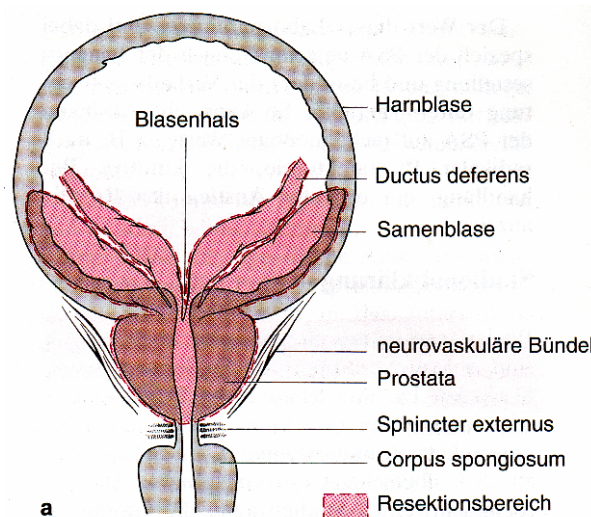


Abb. 1.8.: Resektionsbereich einer radikalen Prostatektomie, aus: Urologie, Hrsg. P.Alken und P.H. Walz, VCH-Verlag Weinheim, 1992

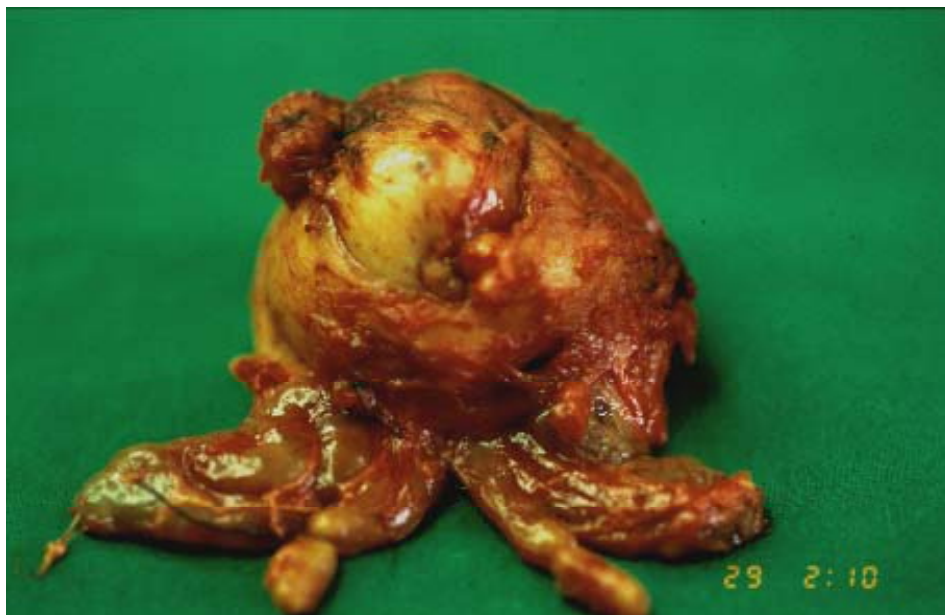


Abb. 1.9.: OP-Präparat nach radikaler Prostatektomie
Urologie der Universitätsklinik Marburg

Die Technik wird seitdem bevorzugt durchgeführt, da sie den Vorteil einer simultanen pelvinen Lymphadenektomie bietet. Durch die komplette Entfernung des tumorösen Organs bei einem nichtmetastasierenden Karzinom sind die besten Voraussetzungen für eine Heilung gegeben. Durch retrospektive Studien konnten 5-Jahres-Überlebensraten von 80%, 10-Jahres-Überlebensraten von 70% und 15-Jahres-Überlebensraten von 60% nach radikaler Prostatektomie erzielt werden (Zincke et al., 1994b). Diese Art der operativen Intervention gilt heute als effektivste Methode in der Behandlung des Prostatakarzinoms und des auf lange Sicht rezidivfreien Überlebens der Tumorpatienten (Frohmüller et al., 1991).

1.8.2. RPE bei einem lymphknotenpositiven Prostatakarzinom

Die Durchführung einer RPE bei einem lymphknotenpositiven Prostatakarzinom wird nach wie vor kritisch diskutiert. Die vor der Operation durchgeführte Lymphadenektomie und die verbundene histologische Schnellschnittuntersuchung kann eine extraprostatasche Tumorausdehnung ausschließen oder bestätigen. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit einer schlechteren Prognose bei den betroffenen Patienten assoziiert ist (Huland, 1998, Frazier et al., 1994).

Es ist somit kritisch zu erwägen, Patienten mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom und positiven Lymphknotenstatus einer radikalen Prostatektomie zuzuführen, da bezweifelt werden muss, ob bei diesen Betroffenen die alleinige Prostatektomie und Adenektomie ausreichend ist, um eine Heilung zu erreichen. Die Möglichkeit einer Verlängerung des rezidivfreien Intervalls konnte bisher aufgrund fehlender prospektiver Studien nicht beantwortet werden (Huland, 1998). Eine Verlängerung der Überlebenszeit konnte jedoch in retrospektiven Arbeiten von Frazier et al. bei Patienten mit positiven Lymphknoten bestätigt werden (Frazier et al., 1994). Die mittlere karzinomspezifische Überlebenszeit betrug bei der Durchführung einer RPE (ein bis zwei positive Lymphknoten) 10,2 Jahre, bei alleiniger Lymphadenektomie ohne RPE (drei oder mehr positive Lymphknoten) 5,9 Jahre. Die Häufigkeit lokaler Beschwerden wie Strikturen oder ein erneutes Tumorwachstum, die eine erneute chirurgische Invasion rechtfertigten, waren in der Patientengruppe mit RPE geringer (9,5%) als in der Gruppe ohne RPE (24,6%). Es ist bewiesen, dass eine unverzügliche Androgendeprivation nach einer radikalen Prostatektomie das Überleben verbessert und das Risiko eines Rezidives reduziert (Messing et al., 1999). Eine antiandrogene Therapie kann durch eine operative Kastration mittels bilateraler Orchiektomie erfolgen. Eine

medikamentöse Hormonablation wird durch ein LHRH-Analogon und/ oder einen Testosteronrezeptorantagonisten initiiert.

In die endgültige Therapieentscheidung von lymphknotenpositiven Patienten sollte das Alter, die geschätzte Lebenserwartung und der physische Gesundheitsstatus des Betroffenen einbezogen werden, um das bestmögliche Resultat zu erzielen.

1.8.3. RPE bei stark erhöhten PSA-Werten

Die Entscheidung einer operativen Intervention im Rahmen einer radikalen Prostatektomie bei Patienten mit PSA-Werten über 20ng/ml wird kontrovers diskutiert. In vielen Zentren wird eine alleinige Androgen-Ablationstherapie bei dem über diese Grenze erhöhten PSA-Wert durchgeführt. In einer aktuellen Studie von Vaidya et al. 2000 wurden Patienten mit einem PSA Wert über 20ng/ml radikal prostatektomiert. Die karzinomspezifische Rezidivrate betrug bei einem PSA-Mittelwert von 28ng/ml 21% bei alleiniger RPE, bei einem PSA-Wert von 50,8ng/ml mit kombinierter RPE und neoadjuvanter Hormontherapie 23%, bei einem PSA von 32,6 ng/ml mit RPE und kombinierter neoadjuvanter und adjuvanter Therapie 52 %. Die durchschnittliche Rezidivrate insgesamt bei einem PSA-Wert von 36,2 ng/ ml betrug 35%. Mit Hilfe dieser Studie wird gezeigt, dass auch bei einem PSA-Wert von 20 ng/ml und größer eine radikale Prostatektomie durchaus eine kurative und realisierbare Option für einen Patienten mit einem Prostatakarzinom darstellen kann.

2. FRAGESTELLUNG

2.1. Pathohistologische Klassifikation

In den USA lässt sich aufgrund eines ausgedehnten Vorsorgeprogrammes ein Stadienshift bei den pathohistologisch begrenzten Prostatakarzinomen nachweisen. In ähnlicher Weise wird dies auch in Großstädten Deutschlands beobachtet.

Folgende Fragen sollen erörtert werden:

- Gibt es in der pathohistologischen Klassifikation des Prostatakarzinoms einen Stadienshift im Zeitraum von 1989 bis 1999? Ändert sich in diesen vorgegebenen 11 Jahren das Häufigkeitsmuster der einzelnen Stadien?
- Zeichnet sich ein Wandel in der Einstufung des Karzinoms innerhalb dieser Zeitspanne im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Marburg ab, und korrelieren diese mit Daten des Universitätsklinikums Hamburg – Eppendorf?
- Existiert in einer Kleinstadt wie Marburg und einer Großstadt wie Hamburg ein Stadt – Land - Gefälle in Bezug auf die pathohistologische Stadienverteilung nach einer radikalen Prostatektomie? Gibt es damit einen Hinweis auf die fehlende Akzeptanz von Voruntersuchungen in einer ländlichen Region?
- Gibt es ebenfalls Unterschiede in der Stadienverteilung zwischen Deutschland, anderen europäischen Ländern und den USA?

2.2. Einfluss des Alters auf Diagnose und weiteren Krankheitsverlauf

Entsprechend der Literatur sollen junge Patienten lokal fortgeschrittenere Tumorstadien und damit eine schlechtere Prognose als ältere Patienten haben.

Wie unterscheiden sich das pTN-Stadium, der klinische Verlauf und die Rezidiv- und Mortalitätsraten von Patienten der Altersgruppe unter 55 Jahren im Vergleich mit Männern der Altersgruppe über 65 Jahren.

2.3. Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf den weiteren Krankheitsverlauf

Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen stellt prinzipiell den Übergang des lokalisierten Prostatakarzinoms in eine systemische Erkrankung dar. Gerade bei einem Prostatakarzinom, bei dem im Falle einer Metastasierung nur eine zeitlich begrenzte Therapie zur Verfügung steht, stellt sich die Frage, ob die radikale Prostatektomie bei einem Vorliegen von regionären Filiae gerechtfertigt ist.

Folgende Fragen werden gestellt:

- Haben Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus einen aggressiveren Krankheitsverlauf als Patienten ohne Lymphknotenmetastasen?
- Können Unterschiede in den prä- und postoperativen Befunden, dem Rezidiv- und Progressrisiko- und der Verlaufsbeobachtung gefunden werden?
- Wie wirkt sich der karzinomatöse LK-Befall auf das rezidivfreie Überleben, dem tumorspezifischen Überleben und dem Gesamtüberleben aus? Gibt es Unterschiede bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus im Vergleich zu Patienten mit negativem Lymphknotenbefall?
- Welche präoperativen Prognosemarker können zur Vorhersage eines positiven Lymphknotenstatus dienen?

2.4. Initialer PSA-Wert , Diagnose und weiterer Krankheitsverlauf

Der präoperative PSA-Wert korreliert positiv mit dem Volumen des Prostatakarzinoms und wird im Kontext mit dem klinischen Tumorstadium und dem Gleason Score der Sextantenbiopsie als Vorhersageparameter einer extraprostatatischen Tumorextension herangezogen.

- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem bei Diagnosestellung gemessenen initialen PSA-Wert und der pathohistologischen Klassifikation?
- Haben die Patienten, bei denen PSA-Werte >20 ng/ml und >50 ng/ml bestimmt wurden, einen schlechteren klinischen Verlauf als Patienten mit einem PSA-Spiegel < 20 ng/ml ?
- Ergeben sich Unterschiede im klinischen Verlauf, der Verlaufsbeobachtung und der Lebensqualität bei diesen Patientengruppen?

2.5. Lebensqualität und EORTC QLQ-30

Die Radikale Prostatektomie ist ein großer tumorchirurgischer Eingriff, der trotz Fortentwicklung der Operationstechniken noch immer mit postoperativer Impotenz und Inkontinenz vergesellschaftet ist.

- Verändert sich die Lebensqualität der Patienten nach der operativen Therapie?
- Unterscheidet sich die Lebensqualität der Patienten mit adjuvanter Hormontherapie aufgrund eines lokal fortgeschrittenen oder lymphogen metastasierenden Prostatakarzinoms von derjenigen der Patienten mit organbegrenztem Karzinom oder fehlender adjuvanter Therapie?
- Welche Auskunft gibt der standardisierte Fragebogen EORTC QLQ-30 über die Lebensqualität der Patienten ?

3. PATIENTEN UND METHODE

3.1 ART DER STUDIE

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine **retrospektive Datenauswertung** von Patienten, die sich auf Grund eines diagnostizierten klinisch organbegrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie in der Urologischen Universitätsklinik Marburg unterzogen haben.

Die Zielgruppe für diese Art der Operation waren Patienten, bei denen initial ein lokal begrenztes Karzinom der Prostata diagnostiziert wurde, welches die Kapsel nicht überschritten haben durfte. Betroffene Männer mit einem ausgedehnteren Karzinombefund wie einer Kapselüberschreitung, einem initial vorliegendem Lymphknotenbefall und/ oder Metastasen wurden primär von der radikalen Prostatektomie ausgeschlossen. Ausschlaggebend dafür waren die bei Diagnosestellung erhobenen Befunde wie das klinische Stadium, das präoperativ durch die digitorektale Palpation, den transrektalen Ultraschall (TRUS) und teilweise durch weiterführende Diagnostik wie Knochenszintigraphie und Computertomographie bestimmt wurde. Das heute empfohlene Kriterium einer voraussichtlich bestehenden Lebenserwartung des Patienten von mindestens 10 Jahren als Basis für den Nutzen dieser radikalen Operation konnte retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden.

Der Beobachtungszeitraum beläuft sich auf 11 Jahre und umfasste die Jahre von 1989 bis 1999. In dieser Zeit wurden in der Universitätsklinik Marburg 863 Patienten radikal prostatektomiert. Von diesen Patienten waren 686 Krankenakten zur Auswertung verfügbar (79,5%).

Die Datenerfassung erfolgte mittels eines speziell dafür entwickelten standardisierten **Erhebungsbogens**.

Dieser kann grob in einen

präoperativen: Eigenanamnese des Patienten, initiale Beschwerdesymptomatik, Labor- und apparative Untersuchungen, Ergebnisse der Sextantenbiopsie, Grading,

operativen: radikale Prostatektomie, histopathologische Aufbereitung und Klassifikation des Prostatapräparates im TNM-System, Komplikationen bei der Operation, und einen

postoperativen: Erfolgskontrolle des klinischen Verlaufes, Beschwerdesymptomatik wie Inkontinenz/ Impotenz, Rezidiv und Progressrisiko

Teil gegliedert werden.

Alle 686 Patienten wurden mit einem standardisierten **Fragebogen** angeschrieben, der die objektiven und subjektiven Beschwerden zum Zeitpunkt des Briefverkehrs erfassen sollte.

Darin eingeschlossen sind Fragen nach: der jetzigen Kontinenzsituation, dem Vorhandensein von erektilen Störungen, weiteren für die Patienten einschränkenden Gesundheitsproblemen und die Frage nach einem eventuell bestehenden Rezidiv- und Progressverlauf. Zusätzlich wurde ein standardisierter Fragebogen über die Lebensqualität und das Wohlbefinden (**EORTC QLQ – C30; version 3.0**) angefügt, den die Patienten selbsteinschätzend und rückblickend auf die letzten Wochen beantworten mussten. Die Erhebungsbögen für das Krankenaktenstudium und die Patientenfragebögen mit dem EORTC QLQ – 30 sind dem Anhang beigelegt.

Für den angestrebten Vergleich zwischen einer Kleinstadt wie Marburg und einer Großstadt lagen uns pathohistologische Daten aus dem Universitätsklinikum Eppendorf mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. Huland und seinen Mitarbeitern vor.

3.2. TUMORKLASSIFIKATION

3.2.1. Das TNM-System

Die histopathologische Aufarbeitung wurde vom Pathologischen Institut der Universität Marburg durchgeführt

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte nach den Regeln des TNM-Systems. Die seit Anfang der 50er Jahre bestehende Klassifikation wurde entwickelt, um eine allgemeine Nomenklatur der anatomischen Ausdehnung maligner Tumoren und der darauf folgenden vergleichbaren Auswertung der Behandlungsergebnisse auf nationaler und internationaler Ebene zu ermöglichen.

Zur Auswertung der histopathologischen Berichte wurde die von der International Union against Cancer (UICC) überarbeitete TNM-Version von 1992 verwendet, um einheitliche Daten zu gewährleisten (Tab. 3.1.) (UICC, 1997).

Das TNM-System beschreibt den Tumorbefund anhand von 3 Kategorien:

KATEGORIE	BESCHREIBUNG DES TUMORBEFUNDES	VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG
T	Ausdehnung des Primärbefundes	Klinische Untersuchung (DRE), bildgebende Verfahren (CT, MRT), biochemische Tests (PSA-Werte), TRUS
N	Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (Lymphknoten des kleinen Beckens, entsprechen im wesentlichen den Beckenlymphknoten unter der Bifurkation der Aa. iliacae communes)	Klinische Untersuchung (körperliche Untersuchung), bildgebende Verfahren (CT, Knochenszintigraphie)
M	Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen	Klinische Untersuchung (körperliche Untersuchung), bildgebende Verfahren (CT, MRT), Skelettuntersuchungen (Knochenszintigraphie), biochemische Test

Tab.3.1.: TNM-System des Prostatakarzinoms (TNM-Klassifikationen maligner Tumoren, Hrsg: Wittekind Ch., Wagner, G., 5. Auflage Springer, Berlin, Heidelberg, New York)

Die T-, N- und M- Kategorien entsprechen den in der Arbeit verwendeten pT-, pN- und pM-Kategorien.

T1 T 1a T 1b T 1c	Tumor weder tastbar noch sichtbar <ul style="list-style-type: none"> • < 5% • > 5% • Nadelbiopsie
T2 T 2a T 2b	begrenzt auf Prostata <ul style="list-style-type: none"> • ein Lappen • beide Lappen
T3 T 3a T 3b	Kapseldurchbruch <ul style="list-style-type: none"> • unilateral, bilateral • Samenblasenbefall
T4	Fixiert andere Nachbarstrukturen als die Samenblasen (Blasen Hals/ Sphinkter externus/ Rektum/ Levator-muskel/ Beckenwand)
NX N0 N1	Vorliegen von Lymphknoten kann nicht beurteilt werden <ul style="list-style-type: none"> • keine regionären Lymphknoten • regionäre Lymphknoten
MX M0 M1 M 1a M 1b M 1c	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden keine Fernmetastasen Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> • nichtregionäre Lymphknoten • Skelettmetastasen • andere Organe

Tab. 3.2.: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (Kurzfassung)
(TNM-Klassifikationen maligner Tumoren,
Hrsg: Wittekind Ch., Wagner, G., 5.Auflage Springer, Berlin, Heidelberg,
New York)

3.2.2. Das histologische Grading des Prostatakarzinoms

Die Bestimmung des Malignitätsgrades von Prostatakarzinomen hat zum Ziel, Korrelationen zu klinischen Verläufen und der Prognose der Karzinomerkkrankung aufzuzeigen. In das histopathologische Grading gehen histologische Muster und zytologische Parameter ein, die den Differenzierungsgrad des Karzinoms bestimmen können.

In Europa und der Bundesrepublik Deutschland werden 3 Grading-Systeme angewandt:

- 1.) das Gradingssystem nach **Gleason**
- 2.) das Gradingssystem nach **Mostofi und der WHO**
- 3.) das Gradingssystem nach **Dhom und des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“**

Im Marburger Institut für Pathologie werden für die histopathologischen Berichte die Einteilungen nach dem Gleason-System verwendet, welches jedoch erst ab 1998 regelmäßig dokumentiert wurde.

Der Gleason-Score stützt sich auf die verschiedenen Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms, die durch den Verlust der histologischen Architektur in ihrer fortschreitenden Entdifferenzierung gekennzeichnet sind.

Das Gradingssystem kann in ein **primäres** (vorherrschendes) und **sekundäres** (weiteres) Grundmuster unterteilt werden. Aus den jeweils 5 primären und 5 sekundären Mustern kann über ein Punktesystem der niedrigste (1+1) bzw. der höchste (5+5) Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms abgeleitet werden (Tab.3.3. und Abb. 3.1.).

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert (leichte Anaplasie)
G2	mäßige differenziert (mäßige Anaplasie)
G3	schlecht differenziert/undifferenziert (ausgeprägte Anaplasie)

Tab.3.3.: Übersicht des histopathologischen Gratings
(TNM-Klassifikationen maligner Tumoren,
Hrsg: Wittekind Ch., Wagner, G., 5.Auflage Springer, Berlin, Heidelberg,
New York)

	Muster	Drüsenform	Drüsengröße	Drüsenabstand	Herdgrenze	Stroma-invasion
	1	Einzel, rund	Mittel	Dicht gepackt	Scharf	Minimal
	2	Einzel, gerundet, variabler als in Muster 1	Mittel	Bis zu 1 Drüsen-durchmesser von-einander entfernt	Weniger scharf	Mild
	3	Einzel, unregelmäßig	Klein, mittel, groß	Mehr als 1 Drüsen-durchmesser von-einander entfernt	Schwer erkennbar	Mäßig
		oder papilläres oder kribriiformes Epithel	Mittel oder groß	Rundliche Massen mit glattem scharfen Rand	Schwer erkennbar	Ausgedehnt
	4	Verschmolzene glanduläre Massen oder "hypernephroid"	Klein	Verschmolzen	Unschärf infiltrierend	Stark
	5	Einige winzige Drüsen oder Siegelringzellen	Klein	Anaplastische Epithelmassen	Unschärf infiltrierend	Sehr stark
		oder wenige kleine Lumina in solidem Epithel, zentrale Nekrose	Klein	Rundliche Massen und Stränge mit glatten scharfen Rändern	Schwer erkennbar	Ausgedehnt

Abb. 3.1.: Histologische Kriterien des Gratings (nach Gleason 1992)
 aus: Uroonkologie, Rübben, H. (Hrsg.)
 2.Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1997

3.3. AUSWERTUNGSMODUS

3.3.1. Hypothesenaufstellung

Zur Überprüfung der formulierten Fragestellungen wurden statistische Hypothesen aufgestellt. Sie sind bei Gruppenvergleichen meist so formuliert, dass das Ziel des Anwenders das Ablehnen der Hypothese ist.

Als Signifikanzniveau (Fehler 1. Art, Fehlerwahrscheinlichkeit oder p-Wert) wird diejenige Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der man irrtümlich eine *richtige* Hypothese ablehnt.

Will man einen geringen Fehler beim Ablehnen der Hypothese machen, so sollte diese Wahrscheinlichkeit klein sein. Übliche Schranken sind $\alpha=0,05$ und $\alpha=0,01$. In dieser Arbeit wurde mit dem Signifikanzniveau von 5% gearbeitet.

3.3.2. Normalverteilung

Da bei den meisten Testverfahren vorausgesetzt wird, dass die Daten normalverteilt sind, wurde diese Voraussetzung als erste mit dem von *Lilliefors modifizierten Kolmogorov-Smirnov-Test* geprüft.

Je nachdem, ob die Hypothese der Normalverteilung der Daten angenommen wurde oder nicht, konnten parametrische Tests oder nicht-parametrische Rang- Tests durchgeführt werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten metrischen Variablen waren nicht normalverteilt. Es kamen also nur nicht-parametrische Verfahren zum Testen von Hypothesen zur Verwendung.

3.3.3. Verwendete Testverfahren

Je nach Fragestellung werden verschiedene Testverfahren verwendet und die entsprechenden p-Werte berechnet. Testentscheidungen mit p-Werten zwischen 0,01 und 0,05 werden als *signifikant* bezeichnet, Werte $<0,01$ als *hochsignifikant*.

Bei den Korrelationskoeffizienten wird die Hypothese getestet, dass die Koeffizienten gleich null sind. Erst Korrelationskoeffizienten ab 0,7 gelten als ausreichend „straft“ für einen statistisch nachgewiesenen Zusammenhang.

Test	Anwendung	Hypothese
Mann-Whitney-Test	Gruppenvergleiche (zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten	Gleichheit der Mediane in den Gruppen
Kruskal-Wallis-Test	Gruppenvergleiche (mehr als zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten	Gleichheit der Mediane in den Gruppen

Zusammenhangsmaß	Anwendung	Hypothese
Spearmanischer Rangkorrelationskoeffizient	Messung der monotonen Abhängigkeit von wenigstens ordinalskalierten Daten	Korrelationskoeffizient ist gleich Null (bei nicht normalverteilten Daten)

Tab. 3.4.: Angewandte statistische Testverfahren

3.3.4. Test auf Unabhängigkeit

In einer vorliegenden *Kontingenztafel* mit *ordinalen* oder *nominalen* Zeilen- und Spaltenmerkmalen ist für die Auswertung die Frage von Interesse, ob die Ausprägung des einen Merkmals die Ausprägung des anderen Merkmals beeinflusst.

Bei genügend großer Zellbelegung wird die Hypothese der Unabhängigkeit der beiden Merkmale mit einem Chi²-Test getestet.

Bei kleineren Kontingenztafeln (2x2) kann ein exakter Wert (Fishers exakter Test) herangezogen werden.

4. E R G E B N I S S E

4.1. PATIENTEN

4.1.1. Patientenanzahl

863 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen sind, haben sich auf Grund eines initial diagnostizierten lokal begrenzten Prostatakarzinoms in der Universitätsklinik Marburg einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Von 686 Patienten konnten die Krankenakten ausgewertet werden.

Zeitraum	1989 – 1999 (11 Jahre)
Anzahl der Patienten mit radikaler Prostatektomie	863 (100 %)
Anzahl der durch Akten ermittelbaren Patienten	686 (79,5 %)

Tab. 4.1.: Zahlenüberblick über die Marburger Patientenerhebung

Die durch vorhandene Akten ermittelbaren Patienten wurden nach Ablauf der Aktendurchsicht angeschrieben. Die Bearbeitung der letzten Akten endete im November 2000. Die letzten Briefe der Fragebogenaktion gingen im März 2001 ein.

Von den angeschriebenen 686 Patienten gab es 556 Rückmeldungen. Das entspricht einer Rücklaufquote von 81,0%. In dieser Rate sind sowohl die Antwortbriefe der Patienten selbst enthalten, als auch die der Angehörigen, die im Falle des Todes der betroffenen Patienten um eine kurze Mitteilung gebeten wurden.

	Patienten Gesamt	Antwort	unbekannt verzogen	verstorben	keine Antwort	Antwort verweigert
Anzahl	686	556	42	48	130	1
%	100	81,0	6,1	7,0	19,0	0,1

Tab. 4.2.: Überblick über die Resonanz der verschickten Fragebögen

4.1.2. Altershäufigkeiten bei Diagnosestellung

Das Durchschnittsalter aller Patienten im Zeitraum 1989 bis 1999 lag bei 64,1 Jahren. Der jüngste Patient war 44 Jahre (1997), der älteste 86 Jahre alt (1992), der Median lag bei 65 Jahren.

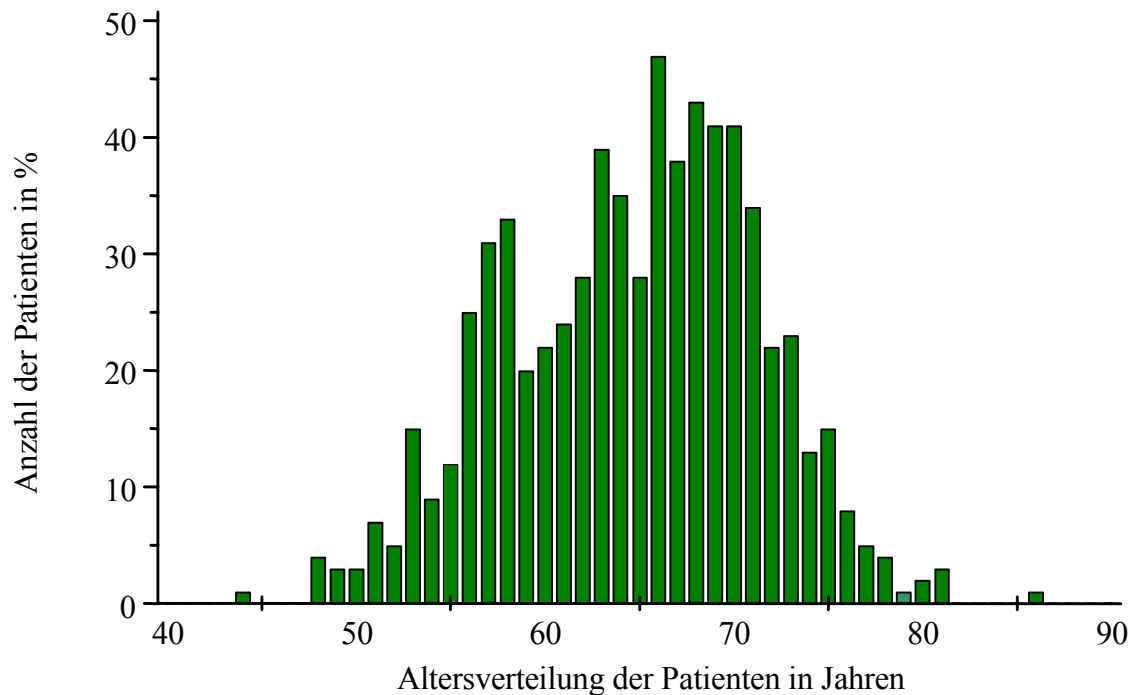


Abb. 4.1.: mittlere Häufigkeit der operierten Patienten im Beobachtungszeitraum (1989-1999) bezüglich der Altersverteilung

4.2. PATHOHISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION DER PROSTATAKARZINOMPRÄPARATE

4.2.1. Die pT-Stadienverteilung - Universitätsklinikum Marburg

Von allen in der Universitätsklinik Marburg operierten Patienten konnten die pathohistologischen Berichte erfasst werden. Die histologische Aufarbeitung der 686 Prostatakarzinompräparate zeigte bis zum Jahre 1994 eine prozentuale Verteilung der Tumore zugunsten der pT3-Tumore, erst ab 1995 war eine Zunahme der pT2-Tumoren mit gleichzeitiger Abnahme der pT3-Stadien zu verzeichnen. Eine signifikante Änderung in der

Stadienverteilung konnte jedoch nicht festgestellt werden (χ^2 -Test mit $p = 0,521$, $df=30$). Auch innerhalb der einzelnen pT-Verteilung ergab sich kein Wandel in Richtung eines Stadiums (Kruskal-Wallis-Test mit $p=0,072$, $df=10$).

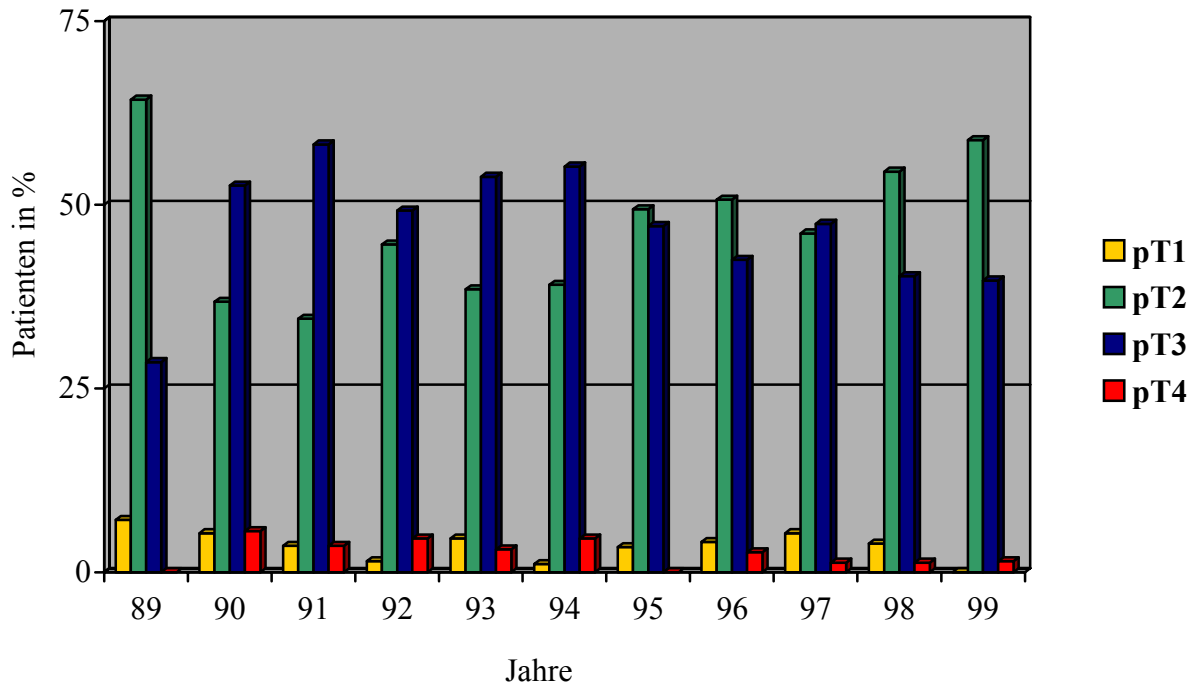


Abb. 4.2. : Stadienverteilung pT1 bis pT4 in den Jahren 1989 bis 1999

4.2.2 Die pT-Stadienverteilung im Vergleich Marburg-Hamburg

Um den Nachweis eines eventuell bestehenden Stadt-Land-Gefälles zu erbringen, wurden die Marburger pathohistologischen Daten mit den für den Zeitraum von 1992 bis 1996 zur Verfügung stehenden pathohistologischen Ergebnissen aus der Urologischen Klinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf verglichen.

Im Folgenden werden die pT-Stadien gegenübergestellt (Abb.4.3.). Wie in unseren Marburger Daten schon aufgezeigt, ergibt sich auch in der histopathologischen Aufarbeitung der Operationpräparate in Hamburg-Eppendorf ab 1995 eine Zunahme der pT2-Karzinome. Die Anzahl der pT3-Tumore blieb gleichzeitig konstant. Im Vergleich beider Städte ergibt sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die pT-Stadienverteilung. In keinem der 5 Jahre weichen die pT-Stadien in Marburg und Hamburg bedeutend voneinander ab: p-Werte (1992) 0,193; (1993) 0,485; (1994) 0,228; (1995) 0,576; (1996) 0,598; $df=2$.

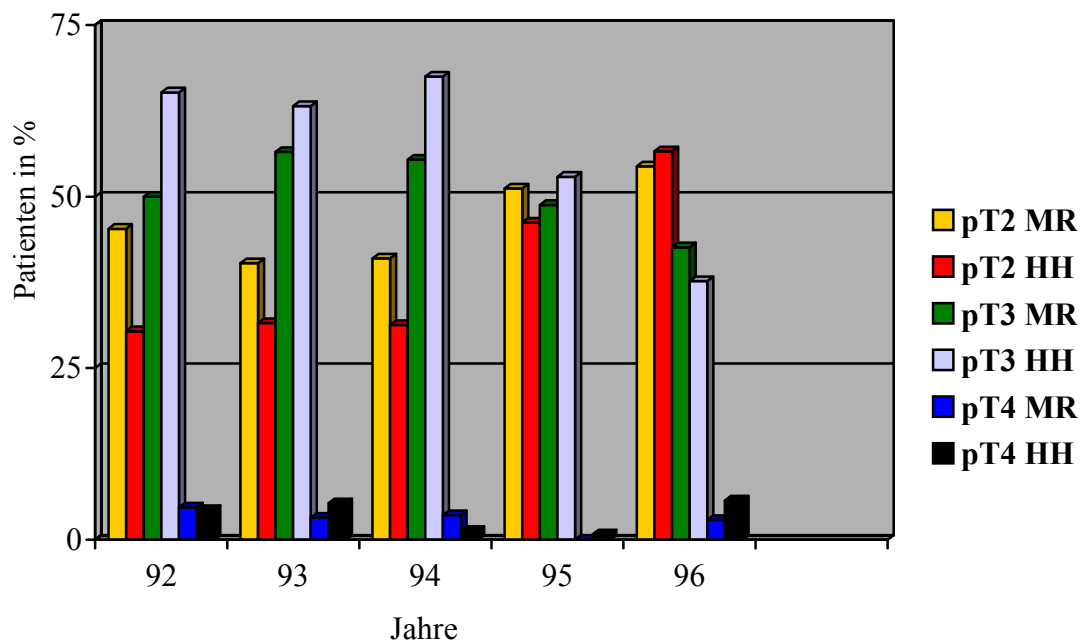


Abb. 4.3.: Vergleich der pT-Stadien Marburg – Hamburg

4.3. EINFLUSS DES ALTERS AUF DEN KRANKHEITSVERLAUF UND DIE PROGNOSE

4.3.1. Die Verteilung der Patienten nach Altersgruppen

Alle 686 Patienten wurden in zwei Altersgruppen eingeteilt.

Die jüngere Gruppe umfasst das Patientenkollektiv „Alter bei Op jünger als 55 Jahre“ (48 Patienten; 7,0%), die ältere das Kollektiv „Alter bei OP ältere als 65 Jahre“ (341 Patienten; 49,7%). Die jüngere und die ältere Patientengruppe werden im Folgenden bezüglich verschiedener Parameter gegeneinander untersucht.

4.3.2. Prä- und postoperative diagnostische Ergebnisse

4.3.2.1. Initialer PSA-Wert

Der Mittelwert des initial bestimmten PSA betrug in der Patientengruppe <55 Jahre 19,15 ng/ml, im Kollektiv > 65 Jahre 21,29 ng/ml.

Der statistische Test auf Unterschiede der Rangmittelwerte (Mann-Whitney-Test) ergibt keinen signifikanten Unterschied der PSA-Werte ($p=0,309$) in Abhängigkeit von der Altersverteilung.

4.3.2.2. Prostatavolumen

Das Volumen der Prostata wurde initial bei Aufnahme durch digitorektale Palpation, präoperativ durch transrektalen Ultraschall (TRUS) und postoperativ durch Aufbereitung des Prostatapräparates bestimmt. Das rektal geschätzte mittlere Volumen betrug in der jüngeren Patientengruppe 30,17g und in der älteren 40,27g ($p=0,002$). Das durch Ultraschall bestimmte mittlere Volumen wurde bei der jüngeren Gruppe mit 26,5g, bei der älteren mit 38,91g ($p=0,009$) gemessen. Bei der Aufarbeitung des ermittelten pathologisch anatomischen Prostataresektats ergab für die Patientengruppe jünger als 55 Jahre ein mittleres Volumen von 39,62g, in der älter als 65 Jahre von 55,79g ($p<0,0005$).

In allen drei Untersuchungen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Altersgruppen. In der Gruppe mit den Männern älter als 65 Jahre waren die Mediane der Prostatavolumina entscheidend größer als in der Gruppe der jungen Patienten (Mann-Whitney-Test).

4.3.3. Pathohistologische Klassifikation und Altersverteilung in beiden Patientenkollektiven

4.3.3.1. Sextantenbiopsie und Grading

Beide Patientenkollektive wurden der Ergebnisse ihrer Sextantenbiopsie und der daraus folgenden Einteilung in die Differenzierungsstadien untersucht.

In der Gruppe unter 55 Jahre konnte bei 45 Patienten (93,7%) der Biopsiebericht erfasst werden, in der Gruppe der über 65-jährigen waren es 304 (89,1%). Die Biopsien wurden hinsichtlich ihrer Verteilung in hochdifferenzierte (G1), mäßig differenzierte (G2) und gering differenzierte (G3) Prostatakarzinome in Bezug auf das Alter der Patienten untersucht.

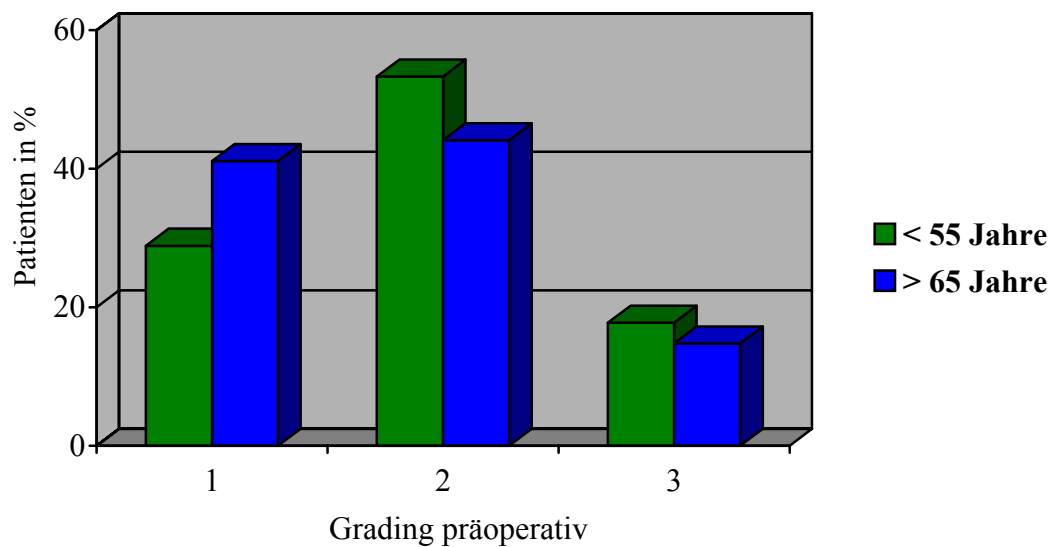


Abb. 4.4.: Verteilung des Gratings in Abhängigkeit vom Alter

Die histologischen Differenzierungsgrade in Hinblick auf beide Altersgruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (χ^2 -Test mit $p=0,293$, $df=2$).

4.3.3.2. Bestimmung des pT-Stadium am OP-Resektat

Die operierten Prostataresektate wurden nach ihrer histologischen Aufarbeitung in pT-Stadien eingeteilt. Es konnten von allen Patienten in den beiden Altersgruppen Daten ermittelt werden. In der Gruppe unter 55 Jahre konnten 48 Patienten (100%) bestimmt werden, in der Gruppe älter als 65 Jahre waren es 341 (100%).

Es konnte keine signifikante Änderung in der Verteilung der pT-Stadien in den beiden Altersgruppen gefunden werden (χ^2 -Test mit $p=0,440$, $df=3$).

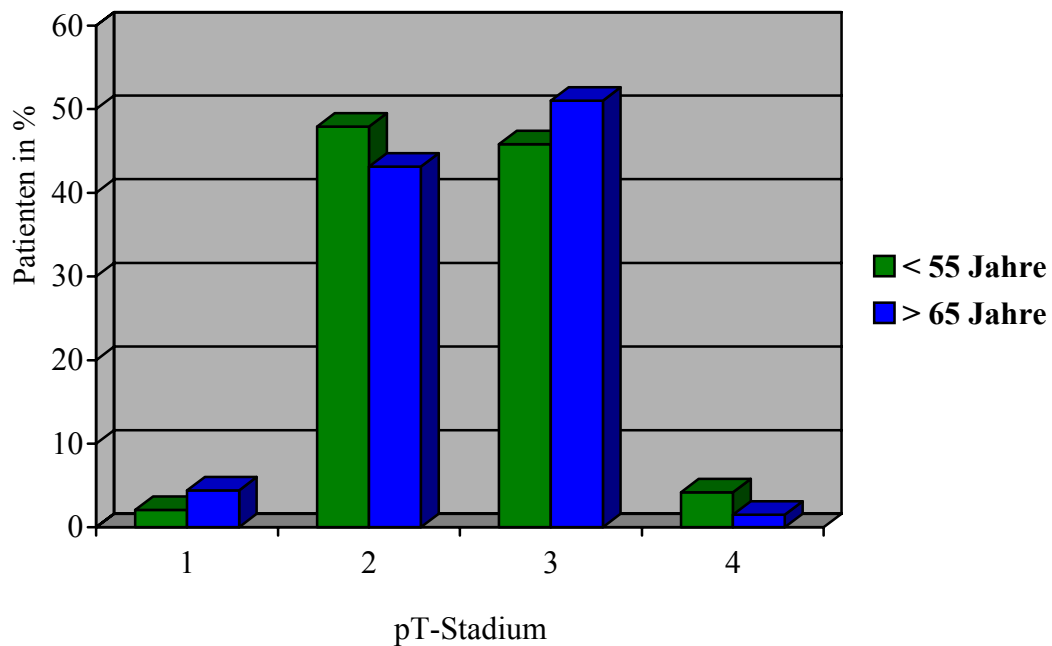


Abb. 4.5.: Abhängigkeit der pT-Stadien vom Alter

4.3.3.3. Bestimmung des Gratings am OP - Resektat

Die Prostatapräparate wurden nach erfolgter radikaler Prostatektomie auf ihre histologischen Differenzierungsgrade untersucht. Die gewonnenen Ergebnisse entsprechen in ihrer Aussage den Angaben der Sextantenbiopsien, die präoperativ durchgeführt wurden (siehe 4.3.3.1).

Auch bei dieser postoperativen pathologischen Bestimmungen ergab sich keine signifikante Änderung in den einzelnen Karzinomdifferenzierungen zwischen den beiden Altersgruppen (χ^2 -Test mit $p=0,347$, $df=2$).

Auch innerhalb der Altersgruppen wies die Klassifikation keinen signifikanten Unterschied auf (Mann-Whitney-Test mit $p=0,889$).

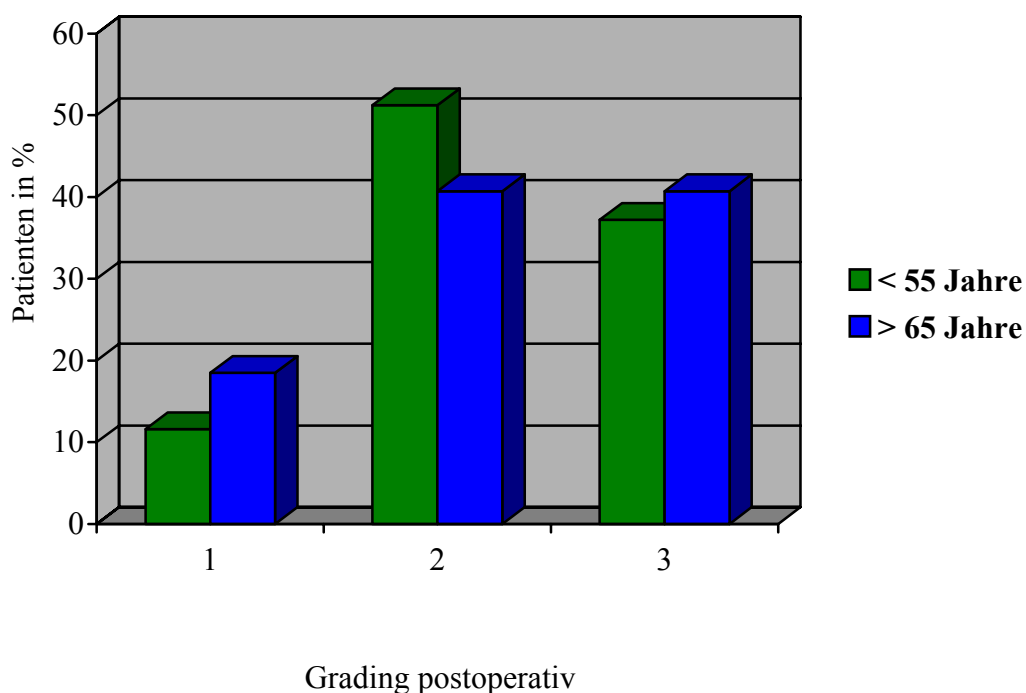


Abb.4.6.: Histologisches Grading am Prostataresektat in beiden Altersgruppen

4.3.3.4 Lymphknotenbefall, positive Absetzungsränder und Invasion des Karzinomgewebes in die angrenzende anatomische Umgebung

Aus den Berichten des Pathologischen Institutes konnten zusätzlich Aussagen über die lokale Ausbreitung des Karzinoms im Operationsbereich und den angrenzenden Gebieten getroffen werden. Voneinander abweichende Patientenzahlen sind auf Unvollständigkeiten in den Berichten zurückzuführen.

Pathologie	< als 55 Jahre	> älter als 65 Jahre
positiver Lymphknotenbefall	7 (14,6%) *	55 (16,1%) *
negativer Lymphknotenbefall	41 (85,4%) **	286 (83,9%) **
Patientenzahl n gesamt	48	341
Statistik: * und ** nicht signifikant; Fishers exakter Test mit p=1,000		

positiver Samenblasenbefall	12 (25%) *	89 (26,1%) *
negativer Samenblasenbefall	36 (75%) **	252 (73,9%) **
Patientenzahl n gesamt	48	341
Statistik: * und ** nicht signifikant; Fishers exakter Test mit p=1,000		
positive vaskuläre Invasion	3 (6,4%) *	27 (8,0%) *
negative vaskuläre Invasion	44 (93,6%) **	312 (92,0%) **
Patientenzahl n gesamt	47	339

Statistik: * und ** nicht signifikant; Fishers exakter Test mit **p=1,000**

positive perineurale Invasion	13 (27,7%) *	93 (27,7%) *
negative perineurale Invasion	34 (72,3%) **	246 (72,6%) **
Patientenzahl n gesamt	47	339

Tab. 4.3.: Lymphknotenbefall, Samenblasenbefall, vaskuläre und perineurale Invasion in beiden Altersgruppen

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der tumorösen Ausbreitung des Karzinoms in beiden Altersgruppen gefunden.

PATHOLOGIE	< als 55 Jahre	> als 65 Jahre
positiver urethraler Absetzungsrand	12 (25,5%) *	114 (33,6%) *
negativer urethraler Absetzungsrand	35 (74,5%) **	225 (66,4%) **
Patientenzahl n gesamt	47	339
<u>Statistik:</u> * und ** nicht signifikant; Fishers exakter Test mit p=0,321		

Tabelle 4.4.: Urethraler Absetzungsrand in beiden Altersgruppen

Allerdings wies der blasenwärtige Absetzungsrand in beiden Altersgruppen signifikante Unterschiede auf (Abb. 4.7.).

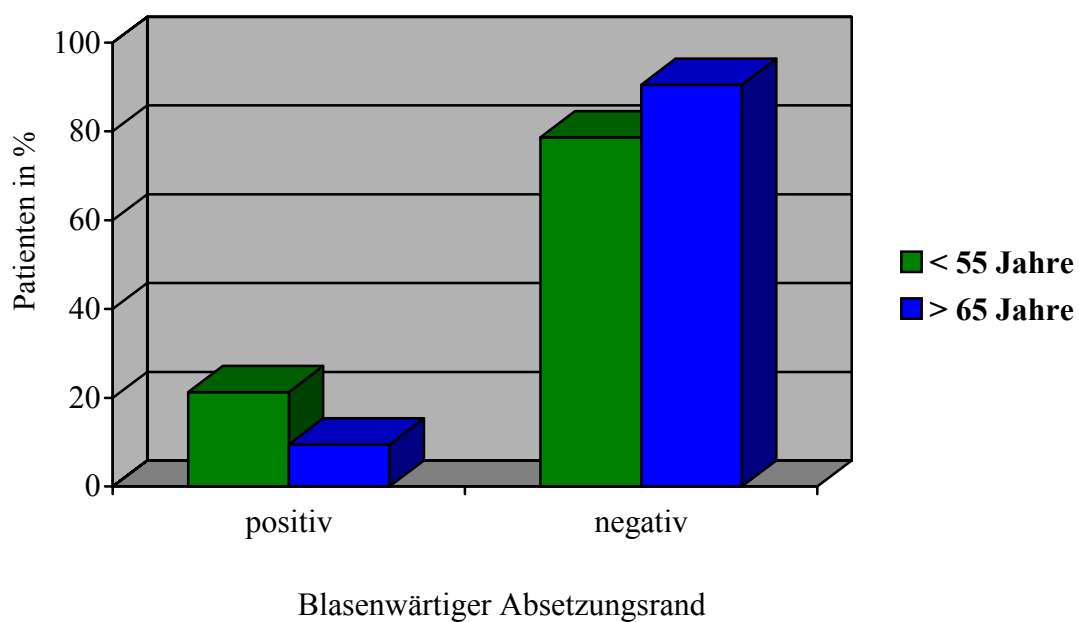


Abb. 4.7.: Positiver blasenwärtiger Absetzungsrand in beiden Altersgruppen

In der Patientengruppe <55 Jahren wurden signifikant häufiger positive vesikale Absetzungsränder gefunden als in der Gruppe der über 65 jährigen (Fishers exakter Test mit $p=0,023$), d.h. bei den jungen Patienten waren die Resektionsränder viel häufiger tumorös durchsetzt. Lediglich 78,7% der Patienten unter 55 Jahren hatten einen tumorfreien Blasenabsetzungsrand. Dem gegenüber hatten 90,5% in der Gruppe über 65 Jahre tumorfreie Absetzungsränder.

4.3.3.5. Der weitere Krankheitsverlauf --Datenerhebung durch den Patientenfragebogen

4.3.3.5.1. Rezidivhäufigkeit und Progress

In der jungen Patientengruppe fand sich eine Rezidivrate von 13,8% (4 Patienten), in der älteren Gruppe von 4,2% (9 Patienten). Der Unterschied ist statistisch noch signifikant (Fishers exakter Test mit $p=0,053$).

Das mittlere Follow-up lag bei den Patienten unter 55 Jahren bei 30,7 Monaten, bei denen über 65 Jahren bei 24,6 Monaten. Von den 4 Patienten des jungen Kollektivs entwickelten 3 einen Progress der Karzinomkrankung, im Kollektiv über 65 waren es 6 Patienten. Das mittlere Follow-up lag bei jeweils 2,3 und 2,6 Jahren.

4.3.3.5.2. Auftreten von Inkontinenz

4.3.3.5.2.1. Kontinenzverhalten unmittelbar nach RPE

Das Problem des Auftretens von Inkontinenzbeschwerden bei Patienten nach RPE wurde in den beiden Altersgruppen einzeln untersucht.

In der jüngeren Patientengruppe waren 55,2% der Patienten unmittelbar nach der Operation inkontinent, in der älteren Gruppe waren es 52,8%.

Das Kontinenzverhalten in beiden Altersgruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander (Fishers exakter Test mit $p=0,845$).

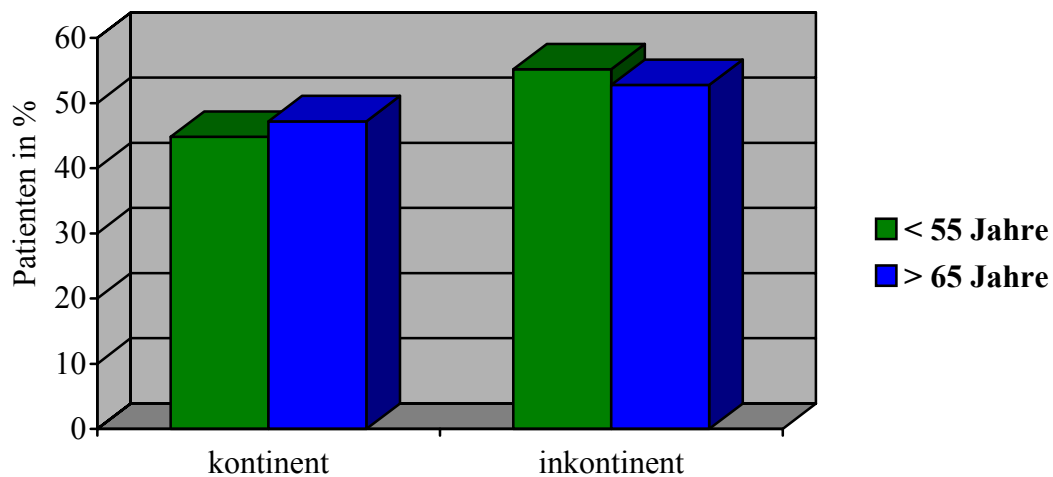


Abb. 4.8.: Postoperatives Kontinenzverhalten in beiden Altersgruppen

4.3.3.5.2.2. Aktuelles Kontinenzverhalten bei Fragebogenaktion

Die Patienten wurden mit Hilfe des versandten Fragebogens erneut, diesmal nach ihrer momentanen Kontinenzsituation, befragt.

Insgesamt 230 Patienten haben sich zu dieser Frage geäußert, davon gehören 31 Patienten zur Altersgruppe <55 Jahren und 199 Männer zur Gruppe >65 jährigen.

In beiden Gruppen wurde der Zeitpunkt erfragt, an dem zum ersten Mal nach dem operativen Eingriff eine vollständige Kontinenz auftrat. Vollständige Kontinenz wurde als Gebrauch von maximal 1 Vorlage/ Tag und Verzicht auf weitere Hilfsmittel definiert. Der Mittelwert lag bei den jungen Patienten bei 4,0 Monaten, bei den Patienten älter als 65 Jahre war er bei 4,6 Monaten.

Die zeitlichen Daten postoperativ aus beiden Altersgruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Mann-Whitney-Test mit $p=0,817$).

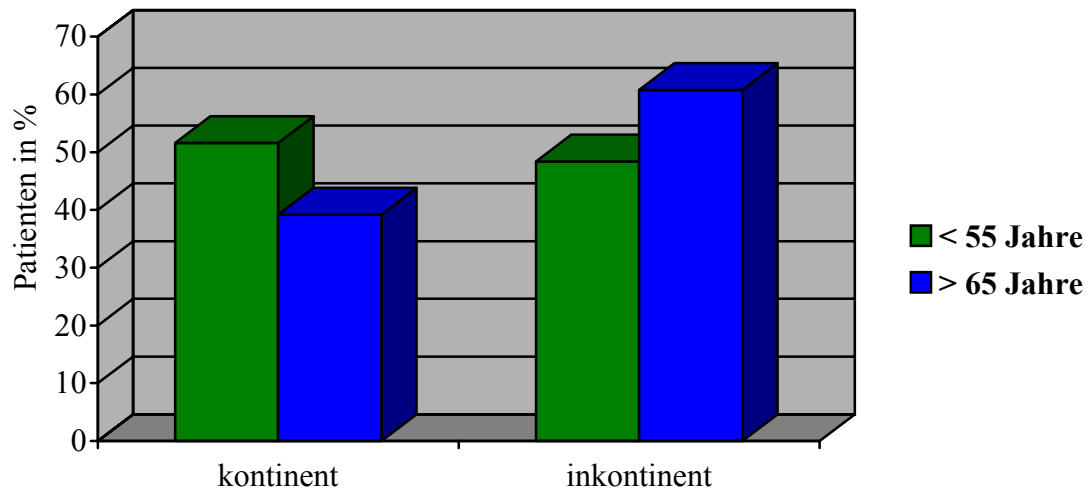


Abb. 4.8. : Aktuelles Kontinenzverhalten in beiden Altersgruppen

Die Kontinenz war in beiden Altersgruppen gleich häufig erhalten (Fishers exakter Test mit $p=0,239$).

Im Vergleich mit der Befragung zum Kontinenzzustand unmittelbar nach der Operation sank in der Patientengruppe jünger als 55 Jahre die Inkontinenzrate von 55,2% auf 48,4%, in der Gruppe mit den Patienten älter als 65 Jahre stieg sie von 52,8% auf 60,8%. Demnach verschlechterte sich das postoperative Kontinenzverhalten gegenüber den jüngeren Patienten.

4.3.3.5.3. Auftreten von Potenzstörung nach radikaler Prostatektomie

230 Patienten äußerten sich zu dem Problem der Potenzstörungen, wobei 31 Patienten jünger als 55 und 199 älter als 65 Jahre waren.

Es konnten signifikante Unterschiede beobachtet werden. Patienten in der Altersgruppe <55 Jahre klagten signifikant häufiger über Potenzbeschwerden nach einer RPE als ältere Patienten (Fishers exakter Test mit $p < 0,0005$).

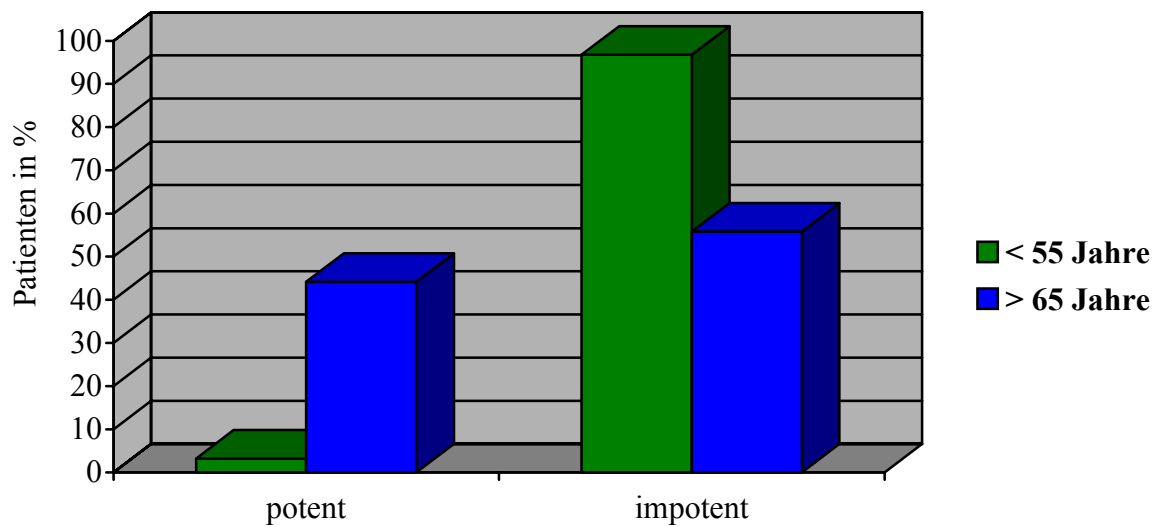


Abb. 4.9.: Postoperatives Auftreten von Potenzstörungen

4.3.3.5.4. Hinweise auf ein Rezidiv in Abhängigkeit von der Altersverteilung

Alle Patienten wurden befragt, ob es Hinweise auf das Wiederauftreten des Prostatakarzinoms gäbe (PSA-Erhöhung, Lymphstau, Knochenschmerz, sonstige Hinweise). Insgesamt beantworteten 240 Patienten entsprechend ihrer Selbstbeurteilung diese Frage. In der jungen Patientengruppe gaben 31 Personen Auskunft, in der älteren waren es 209. 9,7% der jungen Männer konnten ein Wiederauftreten des Karzinoms verzeichnen, bei den älteren Patienten waren es 5,3%.

Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (Fishers exakter Test mit $p=0,401$).

4.3.3.5.5. Die Sterberate

Durch das Fortschreiten des Prostatakarzinoms verstarben in der Gruppe unter 55 Jahren 2 Männer an ihrer Erkrankung (Median nach 3 Jahren), in der älteren waren es 3 Patienten (Median nach 3 Jahren).

4.3.3.6. Lebensqualität

4.3.3.6.1. Subjektive Gefühl der Krebserkrankung

Alle Patienten wurden nach ihrer aktuellen Befindlichkeit und persönlichen Einstellung zu der Krebserkrankung nach einer RPE befragt.

In der Gruppe der jungen Patienten unter 55 hatten 22,6% der Befragten nach eigener Einschätzung noch Schwierigkeiten mit dem Gefühl einer ehemals bestehenden Tumorerkrankung. In der Patientengruppe über 65 Jahre waren es 12,1% der operierten Männer.

Signifikante Unterschiede konnten demnach in beiden Altersgruppen nicht festgestellt werden (Fishers exakter Test mit $p=0,152$).

4.3.3.6.2. Subjektive Beschwerdefreiheit

Jüngere Patienten klagten insgesamt signifikant häufiger über subjektive Beschwerden als ältere Patienten nach einer radikalen Prostatektomie (Fishers exakter Test mit $p=0,003$).

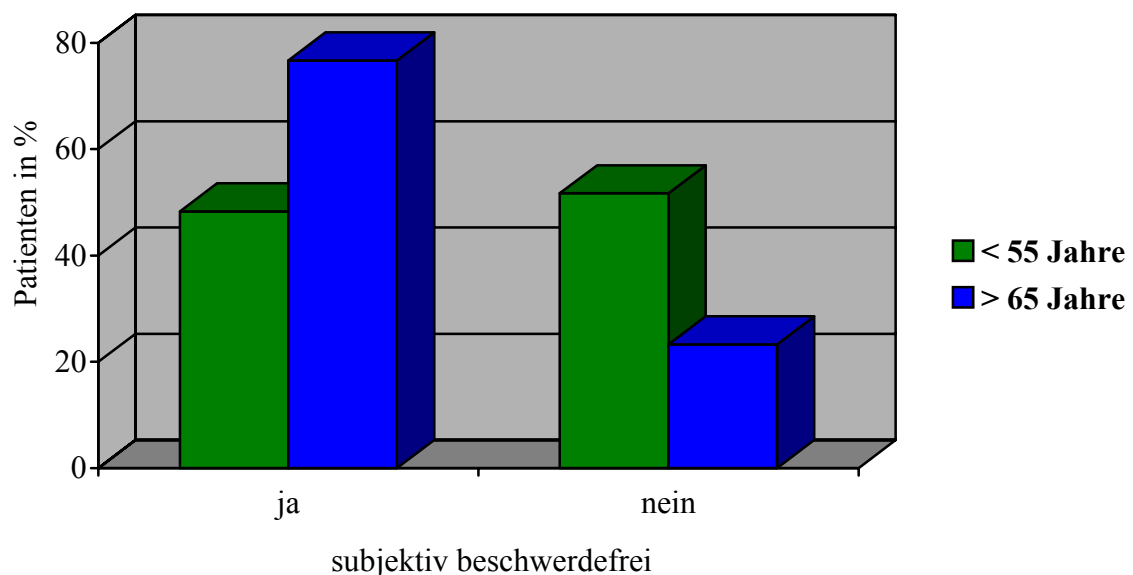


Abb. 4.10.: Aktuelle Beschwerdeempfindung

Unter den als subjektiv belastenden Beschwerden wurden von den Patienten angegeben (Mehrfachnennungen waren möglich):

<u>Patienten jünger als 55 Jahre</u>		<u>Patienten älter als 65 Jahre</u>	
-insgesamt 19 Nennungen-		-insgesamt 53 Nennungen-	
5	Inkontinenz	30	
6	Potenzstörung	8	
2	Physische Probleme	2	
2	Psychische Probleme	2	
1	Häufiger Harndrang	2	
3	Sonstiges	9	

Tab.4.5.: Art der Beschwerdesymptomatik in Abhängigkeit vom Alter

4.3.3.6.3. Subjektive Einstellung in Bezug auf Heilung und erneute Operation

Alle Patienten wurden befragt, ob sie glauben, von der Krebserkrankung geheilt zu sein.

Insgesamt beantworteten 233 Patienten diese Frage, 31 Männer aus der jungen Altersgruppe und 207 aus der älteren.

Bei den Patienten unter 55 Jahre waren 93,3% überzeugt, vom Prostatakarzinom geheilt zu sein. In der Altersklasse über 65 Jahre waren es 97,0%. Die Aussagen in Bezug auf die persönliche Einstellung geheilt zu sein, unterschieden sich in beiden Altersgruppen nicht signifikant voneinander (Fishers exakter Test mit $p=0,275$).

Alle Patienten wurden ebenfalls mit der Frage konfrontiert, ob sie sich im Falle eines Wiederauftretens des Prostatakarzinoms erneut einer Operation unterziehen würden. Insgesamt beantworteten diese Frage 238 Patienten, davon waren 31 unter 55 Jahre, 207 über 65 Jahre alt. 93,5% der jüngeren und 95,7% der älteren Patienten würden sich erneut unter der Option einer Heilung operieren lassen.

Auch hier gibt es eine annähernd gleiche Meinungen zwischen den Altersklassen, so dass signifikante Unterschiede nicht erhoben werden konnten (Fishers exakter Test mit $p=0,275$).

4.3.3.6.4. Häufigkeit einer *positiven Familienanamnese* mit einem Prostatakarzinom

Alle Patienten wurden nach einer positiven Prostatakarzinomanamnese in ihrer Familie befragt. Insgesamt antworteten 224 Patienten. 33 Männer gehörten der Altersklasse unter 55 Jahren an, 195 der Gruppe der über 65 Jahre.

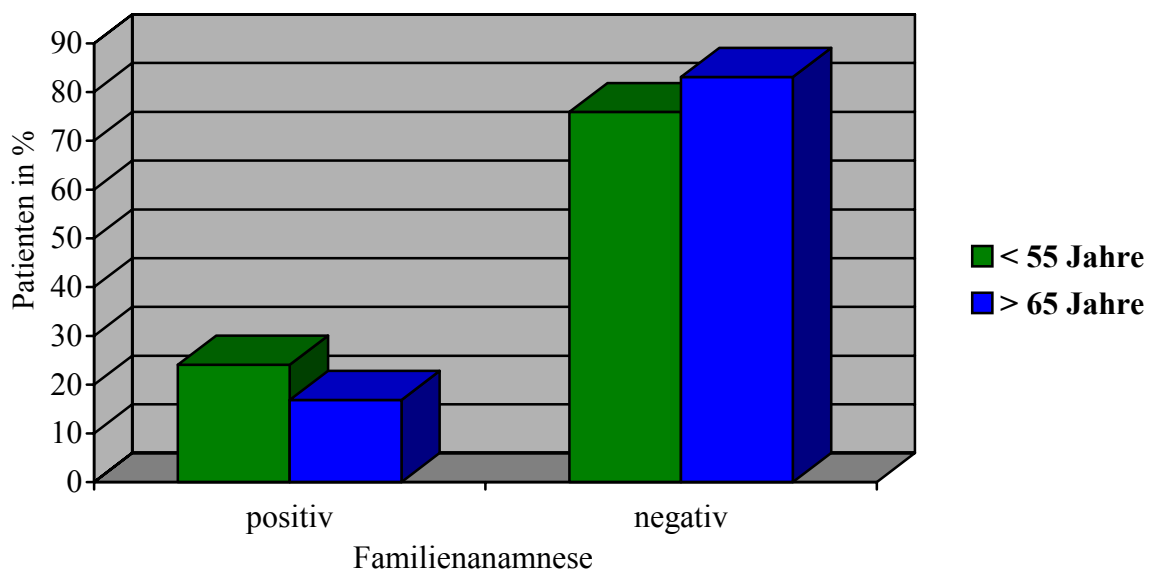


Abb. 4.11.: Vorkommen einer positiven Familienanamnese in beiden Altersgruppen

Bei den jungen Patienten konnten 24,1% auf eine positive familiäre Prostatakarzinomanamnese zurückblicken, bei den älteren Patienten waren es 16,9%.

Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant (Fishers exakter Test mit $p=0,434$).

Die Familienmitglieder mit einer Prostatakarzinomerkkrankung werden mit dem Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung in nachfolgender Übersicht benannt.

Es bestehen zwischen beiden Altersgruppen keine statistisch signifikanten Häufigkeitsunterschiede.

Genannte Familienmitglieder (Mehrfachnennungen waren möglich):

jünger als 55 Jahre (10 Nennungen)	älter als 65 Jahre (41 Nennungen)
Vater (4 Nennungen, Mittelwert des Alters: 58,3 Jahre)	Vater (11 Nennungen, Mittelwert des Alters: 71,9 Jahre)
Großvater (2 Nennungen, Mittelwert des Alters: 80,0 Jahre)	Großvater (4 Nennungen, Mittelwert des Alters: 80,0 Jahre)
Onkel (2 Nennungen, Mittelwert des Alters :63,5 Jahre)	Onkel (3 Nennungen, Mittelwert des Alters: 75,0 Jahre)
Sohn (0 Nennungen)	Sohn (0 Nennungen)
Bruder (1 Nennung, 62 Jahre)	Bruder (21 Nennungen, Mittelwert des Alters: 69,7 Jahre)
Cousin (1 Nennung, 62 Jahre)	Cousin (2 Nennungen, kein Alter genannt)

Tab. 4.6.: Familienmitglieder mit Karzinomerkrankungen und Alter bei Diagnosestellung in beiden Altersgruppen

4.3.3.6.5. Häufigkeit einer *positiven Familienanamnese mit anderen Karzinom-erkrankungen*

Die Familienmitglieder von Patienten mit einer positiven Karzinomanamnese werden unter Berücksichtigung jung versus alt in der folgenden Tabelle 4.7. genannt:

Genannte andere Familienmitglieder (Mehrfachnennungen waren möglich):

jünger als 55 Jahre (11 Nennungen)	Karzinomerkkrankung
Mutter (4 Nennungen)	Brust, Uterus, Hirntumor, Lunge
Vater (2 Nennungen)	Kehlkopf, Lunge
Ehefrau (2 Nennungen)	Brust
Großvater, zwei Tanten (je eine Nennung)	Rektum, Brust

älter als 65 Jahre (40 Nennungen)	Karzinomerkrankung
Mutter (12 Nennungen)	Brust, Darm, Galle, Leber, Magen, Uterus
Vater (11 Nennungen)	Blase, Darm, Lunge, Darm, Niere, Leukämie
Geschwister (11 Nennungen)	Brust, Haut, Blase, Gehirn
Sohn/Tochter (3 Nennungen)	Leukämie, Plasmozytom
Großeltern (2 Nennungen)	Uterus, Blase
Großonkel (1 Nennung)	Uterus

Tab. 4.7.: Karzinomerkrankungen der Familienmitglieder in beiden Altersgruppen

4.3.3.6.6. Eigene *positive Karzinomanamnese*

Alle Patienten wurden bezüglich einer eigenen positiven Karzinomanamnese befragt.

Genannte andere *eigene Krebserkrankungen* (Mehrfachnennungen waren möglich):

jünger als 55 Jahre (1 Nennung)	Alter beim Auftreten
Darmpolyp (1 Nennung)	52

älter als 65 Jahre (21 Nennungen)	Alter beim Auftreten
Rektum-Ca	-
CML	70
Colon-Ca	73
Colon-Ca	70
Colon-Ca	72
Darmkrebs	75
Dickdarm	64
Haut	-
Haut, Lunge	-
Hautkrebs	65
Lymphdrüsenkrebs im Rachenraum	24
Magen-Ca	76
Nasenkrebs	69
Niere	58
Nieren-Ca	74
Nieren-Ca	-

Non Hodgkin-Lymphom	76
Plasmozytom	69
SD, Nieren-Ca mit Gallenblase	80, 69
Stimmband Ca	58
Urothel-Ca	75

Tab. 4.8.: Eigene Karzinomerkrankungen und Alter bei Diagnosestellung in beiden Altersgruppen

4.4. LYMPHKNOTENSTATUS UND OUTCOME

4.4.1. Verteilung der Patienten nach Lymphknotenbefall in den Jahren 1989-1999

In diesem Kapitel wurden alle 686 Patienten in Gruppen entsprechend dem Lymphknotenbefall, der bei der histologischen Aufarbeitung des OP-Präparates diagnostiziert werden konnte, eingeteilt.

Es entstanden die beiden Gruppen **Patienten mit positivem Lymphknotenbefall-„N+“** (15,7% des Kollektives) und **Patienten mit negativem Lymphknotenbefall-„N-“** (84,3% des Kollektives).

Statistik	N+	N-	Gesamt
Anzahl der Patienten	108	578	686
% von Gesamt	15,7	84,3	100

Tab.4.9.: Häufigkeitsverteilung aller Patienten nach Lymphknotenbefall

Die beiden Patientengruppen werden nun im Folgenden bezüglich verschiedener Parameter gegeneinander untersucht.

4.4.2. PSA in Abhängigkeit von Lymphknotenstatus

Wir untersuchten die prä- und postoperativen PSA-Spiegel bei lymphknotenpositiven Patienten und verglichen diese mit den Werten der lymphknotennegativen Patienten.

Lymphknoten- Status	Anzahl n	PSA in ng/ml		PSA-Abfall Mittelwert	Standard- abweichung
		prä-op	post-op		
N-	547	17,89	0,98	-16,92	20,14
N+	99	30,82	2,15	-28,67	30,6
Gesamt	646	19,88	1,16	-18,72	22,4

Tabelle 4.10.: PSA-Werte prä- und postoperativ in Abhängigkeit von Lymphknotenstatus

Es ließen sich signifikante Unterschiede in beiden Patientengruppen hinsichtlich der PSA-Werte finden. Patienten mit einem in der pathohistologischen Klassifikation erkannten positiven Lymphknotenbefall hatten sowohl präoperativ ($p < 0,0005$) als auch postoperativ ($p = 0,004$) einen statistisch bewiesenen höheren PSA-Wert als Patienten mit negativen Lymphknotenstatus. Man muss jedoch anmerken, dass das postoperative PSA in beiden Patientengruppen teilweise nur in unregelmäßigen Abständen (1 Tag bis 1 Woche) nach dem Eingriff ermittelbar war.

4.4.3. Pathohistologische Klassifikation des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

4.4.3.1. Die Ergebnisse der Sextantenbiopsie in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus der Patienten

In der Gruppe der lymphknotennegativen Patienten konnten 518 präoperative Biopsien erfasst werden, in der lymphknotenpositiven Gruppe waren es 90 Biopsien.

Die Ergebnisse der präoperativen Sextantenbiopsie wurden in Abhängigkeit des postoperativ ermittelten Lymphknotenstatus untersucht.

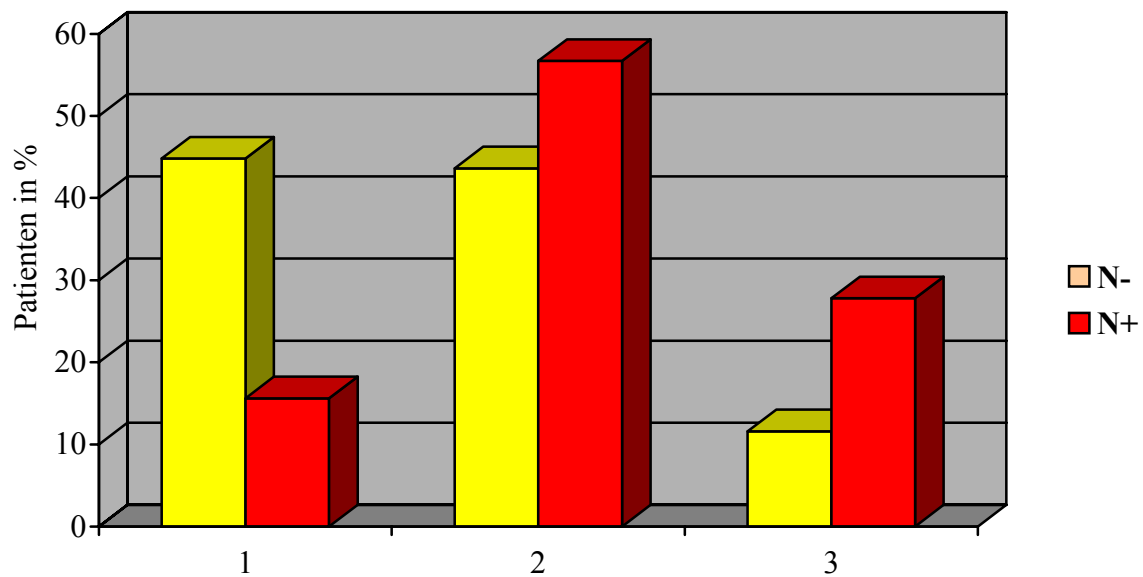


Abb.4.12: Sextantenbiopsie (Grad-Einteilung) in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus der Patienten

Während die Ergebnisse der Sextantenbiopsie bei den lymphknotennegativen Patienten einen Abfall der Häufigkeit innerhalb der Differenzierungsgrade des Karzinoms zeigen (44,8%-43,6%-11,6%), kommt es bei den Patienten mit positiven Lymphknoten zunächst zu einem massiven Anstieg auf den Grad 2 und zu einem relativ geringen Abfall auf Grad 3 (15,6%-56,7%-27,8%).

Es konnte eine signifikante Änderung in der Verteilung des Gradings verzeichnet werden (χ^2 -Test mit $p < 0,0005$, $df=2$).

4.4.3.2. Das pT-Stadium

Es wurde die Frage gestellt, ob das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in der pathologischen Aufarbeitung des Op-Präparates einen Einfluss auf die pathohistologische Klassifikation des Prostatakarzinoms hat oder das Stadium des Karzinoms verändert.

Variable	Statistik	pT-Stadium				Gesamt
		1a-1c	2a-2b	3a-3b	4	
N-	Anzahl	22	307	241	8	578
	% von N-	3,8	53,1	41,7	1,4	100,0
N+	Anzahl	0	13	86	9	108
	% von N+	0,0	12,0	79,6	8,3	100,0
Gesamt	Anzahl	22	320	327	17	686
	% von					
	Gesamt	3,2	46,6	47,7	2,5	100,0

Tab. 4.11.: Verteilung aller Patienten nach dem Lymphknotenbefall und dem pT-Stadium

Eine Zuordnung des pT-Stadiums, abhängig vom Lymphknotenstatus, ist hochsignifikant zu beobachten (χ^2 -Test mit $p < 0,0005$, $df=3$). Auch ergibt sich ein signifikantes Ergebnis in der Veränderung der Schwere des Grades (Kruskal-Wallis-Test mit $p < 0,0005$).

Die Patienten mit einem positiven Lymphknotenbefall haben häufiger eine Zunahme fortgeschrittener Primärbefunde mit höheren pT-Stadien als die Patienten mit negativem Lymphknotenbefall.

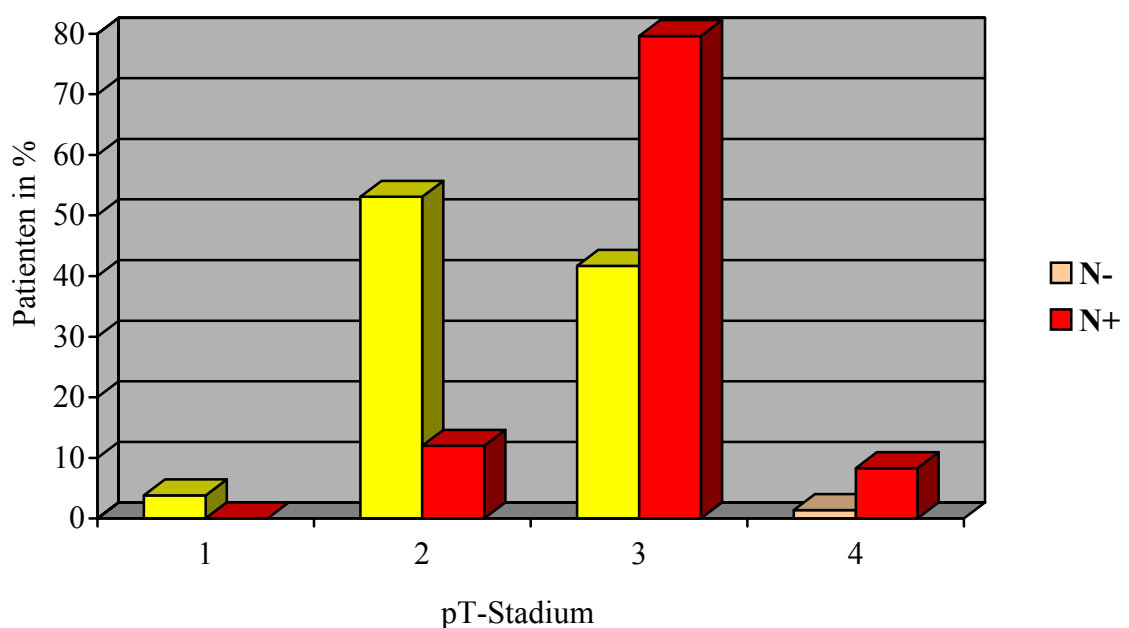


Abb.4.13.: pT-Stadien in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

4.4.3.3 Fernmetastasenstatus

Es konnte nur bei einem Patienten die Klassifikation „M“ gefunden werden, d.h. nur in einem Fall konnte der Nachweis einer Fernmetastasierung erbracht werden.

Auf eine statistische Auswertung dieses Parameters wird daher im Zusammenhang mit der Größe der Fallzahl verzichtet.

4.4.3.4. Grading

Die Prostatakarzinompräparate wurden auf ihre Differenzierung und die darauf folgende Gradingeinteilung untersucht.

Eine signifikante Änderung in der Verteilung der pathohistologischen Klassifikation G kann zwischen den beiden Patientengruppen hochsignifikant beobachtet werden (χ^2 -Test mit $p < 0,0005$, $df=2$).

Die Gruppe der Patienten mit positivem Lymphknotenbefall hat ein höheres Grading mit weniger differenzierten Prostatakarzinomen als die Patientengruppe mit negativem Lymphknotenbefall.

pathohistologische Klassifikation G					
Gruppe	Statistik	1	2	3	Gesamt
N-	Anzahl	108	271	159	538
	% von N-	20,1	50,4	29,6	100,0
N+	Anzahl	3	27	75	105
	% von N+	2,9	25,7	71,4	100,0
Gesamt	Anzahl	111	298	234	643
	% von				
	Gesamt	17,3	46,3	36,4	100,0

Tab. 4.12.: Verteilung der Patienten nach Lymphknotenbefall und Klassifikation G

4.4.3.5. Die Ausdehnung des Primärtumors

4.4.3.5.1. Ausdehnung des Prostatakarzinoms bei einem Lymphknotenbefall

Die Lymphknoten wurden in Beziehung zum Ausdehnungsbefund des Prostatakarzinoms gesetzt und mit den entsprechenden pathohistologischen Befunden verglichen.

Lokalisation von Karzinomgewebe in den Prostatalappen	N+	N-	Gesamtheit aller PCA-Patienten
Beidseitig	87,9%	73,2%	75,6%
Links	5,6%	16,2%	14,5%
Rechts	6,5%	10,6%	9,9%

Tab. 4.13.: Lokalisation des Karzinomgewebes innerhalb der Prostata in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Patienten mit positiven Lymphknoten hatten signifikant häufiger beidseitige Karzinomlokalisationen als lymphknotennegative Patienten (χ^2 -Test mit $p=0,005$, $df=2$).

- Lymphknotenbefall und Beteiligung des perineuralen Gewebes

<u>Perineurale Invasion</u> des Karzinomgewebes	N+	N-	Gesamtheit aller PCA-Patienten
positiv	41,5%	25,3%	27,8%
negativ	58,5%	74,7%	72,2%

Tab. 4.14.: Lokalisation von Karzinomgewebe im perineuralen Bereich der Prostata in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Patienten mit positiven Lymphknoten hatten signifikant häufiger eine perineurale Invasion als lymphknotennegative Patienten (Fishers exakter Test mit $p=0,001$).

- **Lymphknotenbefall und Beteiligung des vaskulären Gewebes**

<u>Vaskuläre Invasion</u> des Karzinomgewebes	N+	N-	Gesamtheit aller PCA-Patienten
positiv	20,8%	4,4%	6,9%
negativ	79,2%	95,6%	93,1%

Tab. 4.15.: Lokalisation von Karzinomgewebe im vaskulären Bereich der Prostata in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Patienten mit positiven Lymphknoten hatten signifikant häufiger vaskuläre Invasionen als lymphknotennegative Patienten (Fishers exakter Test mit $p < 0,0005$).

- **Lymphknotenbefall und urethrale Absetzungsränder**

<u>Urethrale Absetzungsränder</u>	N+	N-	Gesamtheit aller PCA-Patienten
positiv	55,7%	27,8%	32,2%
negativ	44,3%	72,2%	67,8%

Tab. 4.16.: Lokalisation von Karzinomgewebe in den urethralen Absetzungs-
rändern in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Patienten mit positiven Lymphknoten hatten signifikant häufiger positive urethrale Absetzungsränder als lymphknotennegative Patienten (Fishers exakter Test mit $p < 0,0005$).

- **Lymphknotenbefall und vesikale Absetzungsränder**

<u>Vesikale Absetzungsränder</u>	N+	N-	Gesamtheit aller PCA-Patienten
positiv	28,6%	6,8%	10,2%
negativ	71,4%	93,2%	89,8%

Tab. 4.17.: Lokalisation von Karzinomgewebe in den vesikalen Absetzungs-
rändern in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Patienten mit positiven Lymphknoten hatten signifikant häufiger positive blasenwärtige Absetzungsränder als lymphknotennegative Patienten (Fishers exakter Test mit $p < 0,0005$).

- **Lymphknotenbefall und Lymphangiosis carcinomatosa**

<u>Lymphangiosis carcinomatosa</u>	N+	N-	Gesamtheit aller PCA-Patienten
positiv	13,2%	0,9%	2,8%
negativ	86,8%	99,1%	97,2%

Tab. 4.18.: Vorkommen einer Lymphangiosis carcinomatosa in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Patienten mit positiven Lymphknoten hatten signifikant häufiger eine Lymphangiosis carcinomatosa als lymphknotennegative Patienten (Fishers exakter Test mit $p < 0,0005$).

- **Lymphknotenbefall und Beteiligung des perinodalen Fettgewebes**

<u>Perinodale Invasion des Karzinomgewebes</u>	N+	N-	Gesamtheit aller PCA-Patienten
positiv	14,0%	1,4%	3,4%
negativ	86,0%	98,6%	96,6%

Tab. 4.19. : Vorkommen von Karzinomgewebe im perinodalen Fettgewebe in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Patienten mit positiven Lymphknoten hatten signifikant häufiger einen Befall des perinodalen Fettgewebes mit Karzinomzellen als lymphknotennegative Patienten (Fishers exakter Test mit $p < 0,0005$).

• **Lymphknotenbefall und Beteiligung der Samenblasen**

<u>Samenblasenbefall</u> mit Karzinomgewebe	N+	N-	Gesamtheit aller PCA-Patienten
positiv	67,6%	17,5%	25,4%
negativ	32,4%	82,5%	74,6%

Tab. 4.20.: Vorkommen von Karzinomgewebe in den Samenblasen in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Patienten mit positiven Lymphknoten hatten signifikant häufiger einen Befall der Samenblasen mit Karzinomgewebe als lymphknotennegative Patienten (Fishers exakter Test mit $p < 0,0005$).

4.4.3.6. Lymphknotenstatus und Androgenblockade

Von den Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus konnten 93,5% ermittelt werden, die einer zusätzlichen Hormonablation unterzogen wurden. Davon wurde bei 92,5% der Karzinompatienten intraoperativ, teilweise auch anschließend in einer zweiten Operation eine Orchiektomie durchgeführt. Bei 30,2% wurde alleinig oder zusätzlich eine medikamentöse Androgenblockade durch ein LHRH-Analogon und/ oder einen Testosteronrezeptorantagonisten initiiert.

4.4.3.7. Häufigkeit einer *positiven Familienanamnese* mit einem *Prostatakarzinom* in Abhängigkeit von dem Lymphknotenstatus

Die Patienten wurden mit Hilfe des Fragebogens nach ihrer Familienanamnese bezüglich des Auftretens von Prostatakrebs befragt.

Insgesamt beantworteten 430 Männer diese Frage, davon hatte 60 Personen einen positiven Lymphknotenbefall, 370 einen negativen.

In der Gruppe mit positiven Lymphknoten konnten 13,3% der Patienten auf eine Erkrankung mit einem Prostatakarzinom innerhalb der Familie zurückblicken. Bei den lymphknotennegativen Patienten waren es 19,2% mit einer positiven Familienanamnese.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen einem positiven Lymphknotenstatus und dem Auftreten einer positiven oder leeren Familienanamnese hinsichtlich eines Prostatakarzinoms (Fishers exakter Test mit $p=0,369$).

4.4.3.8. Hinweis auf ein Rezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit konnten bei Aktendurchsicht folgende Werte ermittelt werden: 6,5% der Patienten mit Lymphknotenbefall wiesen ein Rezidiv auf. Dagegen stand eine Rezidivhäufigkeit von 3,9% bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen. Es konnte keine signifikante Änderung zwischen beiden Gruppen beobachtet werden (Fishers exakter Test mit $p=0,320$).

4.4.3.9. Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Mit Hilfe der versandten Fragebögen konnte die Überlebensrate der lymphknotenpositiven Patienten mit denen der lymphknotennegativen Männer verglichen werden.

Von 108 angeschriebenen Patienten mit einem positiven N+-Status lebten zum Zeitpunkt der letzten Briefeingänge im März 2001 noch 98 (90,7%). Bei den lymphknotennegativen Patienten waren von 578 noch 540 (93,4%) am Leben. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen (Fischers exakter Test mit $p=0,307$).

4.5. ANALYSE DER UNTERSCHIEDLICHEN PSA-GRUPPEN

4.5.1. Einteilung der Patienten in PSA-Gruppen

Von den 686 erfassten Karzinompatienten konnten 675 (98,4%) Personen mit einem exakten PSA-Wert ermittelt werden.

Die Gruppen wurden wie folgt verteilt: PSA < 20 ng/ml (n=470)

PSA 20-50 ng/ml (n=155)

PSA 50-100 ng/ml (n=42)

PSA > 100 ng/ml (n=8)

Die beiden letzten Gruppen wurden aufgrund der Anzahl von 8 Patienten in der Gruppe mit einem PSA über 100ng/ml in einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst mit PSA >50ng/ml.

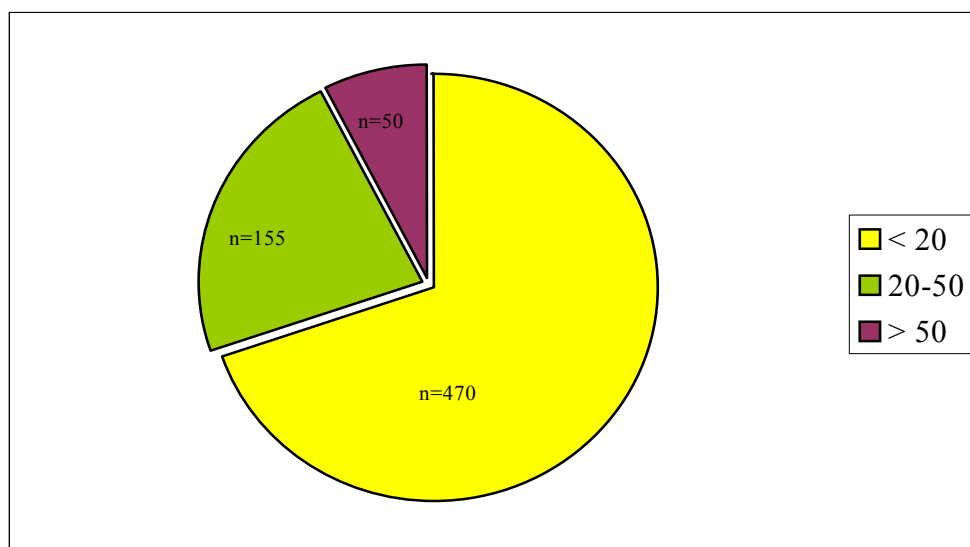


Abb. 4.14.: Verteilung der Patienten in die PSA-Gruppen

4.5.2. Ergebnisse der Sextantenbiopsie in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert

Zur Bestimmung des Gradings des Prostatakarzinoms wurde nach stationärer Aufnahme des Patienten eine Sextantenbiopsie durchgeführt.

Die ermittelten Ergebnisse der Biopsie zeigen hinsichtlich der Höhe der präoperativ bestimmten PSA-Werte keine signifikante Änderung (χ^2 -Test mit $p=0,118$, $df=4$).

Gruppe	Statistik	Grading			Gesamt
		1	2	3	
< 20 ng/ml	Anzahl	185	186	55	426
	% der Gruppe	43,4%	43,7%	12,9%	100,0%
20-50 ng/ml	Anzahl	48	65	21	134
	% der Gruppe	35,8%	48,5%	15,7%	100,0%
> 50 ng/ml	Anzahl	10	23	8	41
	% der Gruppe	24,4%	56,1%	19,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	243	274	84	601
	% von Gesamt	40,4%	45,6%	14,0%	100,0%

Tab. 4.21.: Verteilung der Patienten nach PSA-Gruppen und Ergebnis der Sextantenbiopsie (Grading)

4.5.3. Die pathohistologische Klassifikation des Prostatakarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert

4.5.3.1. Das pT-Stadium

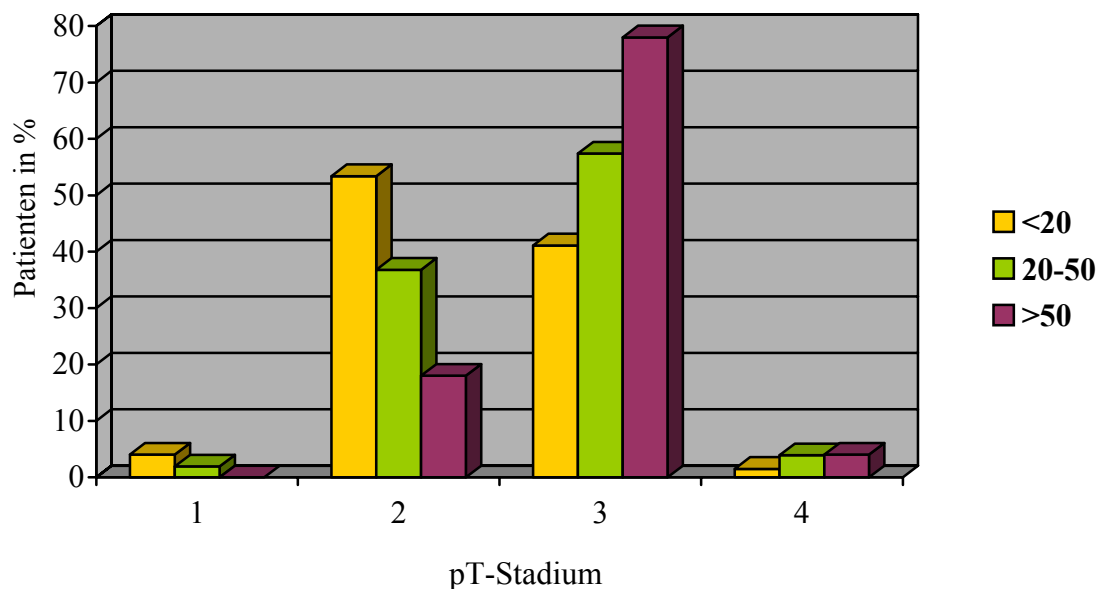


Abb. 4.15.: pT-Stadienverteilung in Abhängigkeit vom PSA Wert

Es konnte eine hochsignifikante Änderung hinsichtlich der pT-Stadienverteilung in den unterschiedlichen PSA-Klassen beobachtet werden (χ^2 -Test mit $p < 0,0005$, $df=6$).

Auch in der Korrelation beider Parameter konnte ein signifikantes Ergebnis verzeichnet werden (Spearman'scher Korrelationskoeffizient $r=0,236$ mit $p < 0,0005$). Während in dem Patientenkollektiv mit PSA-Werten bis 20 ng/ml der Anteil der pT3-Karzinome 41,1% betrug, stieg dieser in der Gruppe mit einem PSA bis 50 ng/ml auf 57,4% und in der mit einem PSA über 50 ng/ml sogar auf 78,0%.

4.5.3.2. Der Lymphknotenbefall

Hinsichtlich des Lymphknotenbefalls konnte ebenfalls eine signifikante Änderung in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert beobachtet werden (χ^2 -Test mit $p < 0,0005$, $df=2$). Mit steigendem PSA-Wert nimmt die Häufigkeit des Lymphknotenbefalls zu. Während in dem Patientenkollektiv mit einem PSA unter 20 ng/ml nur 11,1% einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen, waren in der Gruppe mit einem PSA über 50 ng/ml bereits 36,0% der Patienten lymphknotenpositiv.

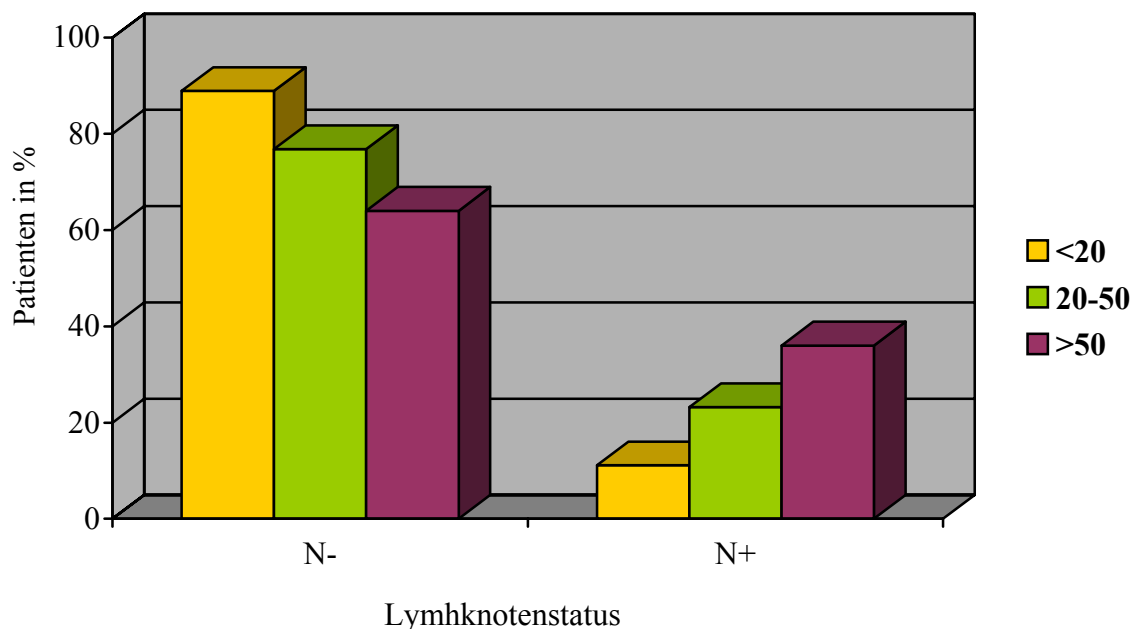


Abb. 4.16.: Lymphknotenbefall in Abhängigkeit vom PSA-Wert

4.5.3.3. Das postoperative Grading

Die postoperative Ermittlung des Gradings zeigt im Gegensatz zu den Ergebnissen der Sextantenbiopsie eine eindeutig signifikante Änderung (χ^2 -Test mit $p < 0,0005$, $df=4$). Es kann beobachtet werden, dass mit steigendem PSA-Wert eine signifikante Änderung des Gradings hin zu höheren Einstufungen vorliegt.

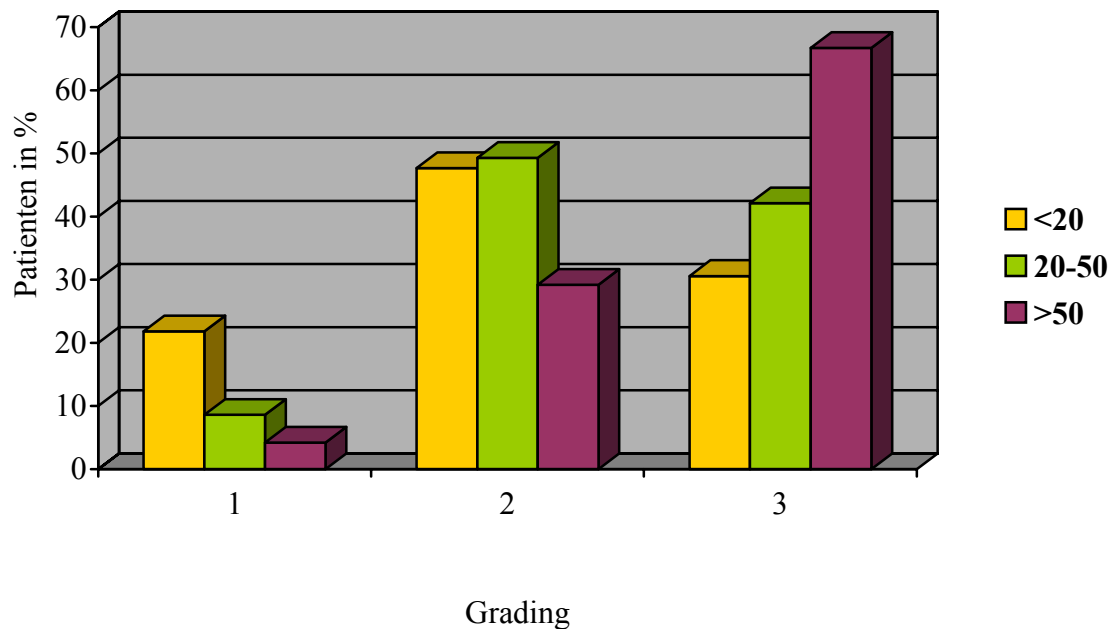


Abb. 4.17.: Grading in Abhängigkeit vom PSA-Wert

Während mit steigendem PSA-Wert die Karzinome vom hochdifferenzierten Stadium G1 abnehmen (Abfall von 21,8% auf 4,2%), nimmt die Anzahl der undifferenzierten Tumore G3 kontinuierlich zu (Anstieg von 30,6% auf 66,7%).

4.5.3.4. Weitere pathohistologische Befunde

Die Karzinompräparate wurden weiterhin auf folgende Kriterien untersucht:

- Invasion von Gebieten:
 - perineural
 - vaskulär
 - urethral
 - vesikulär
 - samenblasenwärtig
- Lymphangiosis carcinomatosa

PSA - GRUPPEN

	< 20 ng/ml	20-50 ng/ml	> 50 ng/ml	Gesamt
<u>perineurale Invasion</u>				
positiv	n=124 26,4% *	n=46 30,1% *	n=14 29,2% *	n=184 27,50% *
negativ	n=345 73,6% **	n=107 69,9% **	n=34 70,8% **	n=486 72,5% **
Statistik: * und ** nicht signifikant χ^2 -Test mit p=0,658, df=2				

<u>vaskuläre Invasion</u>				
positiv	n=27 5,8% *	n=11 7,2% *	n=8 16,7% *	n=46 6,9% *
negativ	n=442 94,2% **	n=142 92,8% **	n=40 83,3% **	n=624 93,1% **
Statistik: *und ** signifikant χ^2 -Test mit p=0,017, df=2				

<u>urethrale Absetzungsrän­der</u>				
positiv	n=142 30,3% *	n=50 32,3% *	n=23 47,9% *	n=215 32,0% *
negativ	n=326 69,7% **	n=105 67,7% **	n=25 52,1% **	n=456 68,0% **
Statistik: * und ** signifikant χ^2 -Test mit p=0,046, df=2				

<u>vesikale Absetzungsrän­der</u>				
positiv	n=41 8,8% *	n=18 11,6% *	n=10 21,3% *	n=69 10,3% *
negativ	n=425 91,2% **	n=137 88,4% **	n=37 78,7% **	n=599 89,7% **
Statistik: * und ** signifikant χ^2 -Test mit p=0,023, df=2				

<u>Lymphangiosis carcinomatosa</u>				
positiv	n=8 1,7% *	n=6 3,9% *	n=4 8,3% *	n=18 2,7% *
negativ	n=458 98,3% **	n=148 96,1% **	n=44 91,7% **	n=650 97,3% **
Statistik: * und ** signifikant χ^2 -Test mit p=0,015, df=2				

PSA - GRUPPEN

	< 20 ng/ml	20-50 ng/ml	> 50 ng/ml	Gesamt
<u>Samenblaseninfiltration</u>				
positiv	n=78 16,6% *	n=61 39,4% *	n=31 62,0% *	n=170 25,2% *
negativ	n=392 83,4% **	n=94 60,6% **	n=19 38,0% **	n=505 74,8% **
Statistik: *und ** signifikant χ^2 -Test mit $p < 0,0005$, $df=2$				

Tab. 4.22.: Perineurale, vaskuläre, urethrale und vesikale Absetzungsränder, Lymphangiosis Carcinomatosa und Samenblaseninfiltration in Abhängigkeit vom PSA-Wert

Sowohl bei der vesikulären, urethralen und vaskulären Invasion, der Samenblaseninfiltration, als auch bei einer vorgelegenen Lymphangiosis carcinomatosa konnte eine signifikante Zunahme zu ansteigenden PSA-Werten verzeichnet werden. Eine Ausnahme bildet die perineurale Beteiligung, bei der hinsichtlich unterschiedlicher PSA-Werte keine signifikante Änderung beobachtet werden konnte.

4.5.4. Häufigkeit eines Rezidives in Abhängigkeit vom PSA-Wert

Alle Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs untersucht. Diese Daten konnten von 437 Patienten (63,7%) aus den Akten erhoben werden. Von den 437 Patienten erlitten 17 ein Rezidiv.

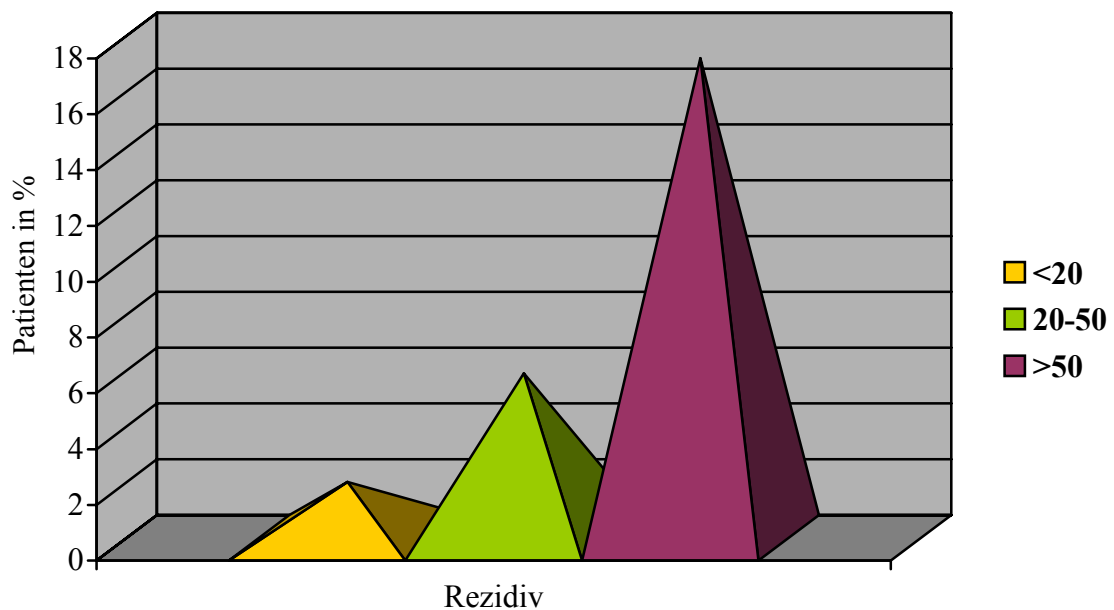


Abb. 4.18.: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom PSA-Wert

Es wurden signifikante Änderungen im Vorkommens eines Rezidivs bezüglich der präoperativen PSA-Werte beobachtet (χ^2 -Test mit $p < 0,0005$, $df=2$). Hatten in dem Patientenkollektiv mit einem **PSA < 20 ng/ml** nur **2%** ein Rezidiv, waren es in der Gruppe mit einem PSA-Anstieg zwischen **20 und 50 ng/ml** schon **5,9%** und im Kollektiv **über 50 ng/ml** **17,2%**.

Bezüglich der Höhe des PSA-Anstieges bei einem Rezidiv gab es keine signifikante Änderung, sie war somit unabhängig vom PSA-Ausgangswert bei Diagnosestellung der Karzinomerkrankung (χ^2 -Test mit $p = 0,375$, $df=2$). Das trifft auch für das Vorkommen von Metastasen zu (χ^2 -Test mit $p = 0,888$, $df=2$).

4.5.5. Potenzstörung in Abhängigkeit vom PSA-Wert

Es zeigt sich eine signifikante Änderung im Auftreten von Potenzstörungen in Abhängigkeit vom PSA-Wert. Mit steigendem PSA-Wert zeigt sich eine signifikante Zunahme der Impotenz (χ^2 -Test mit $P = 0,045$, $df=2$).

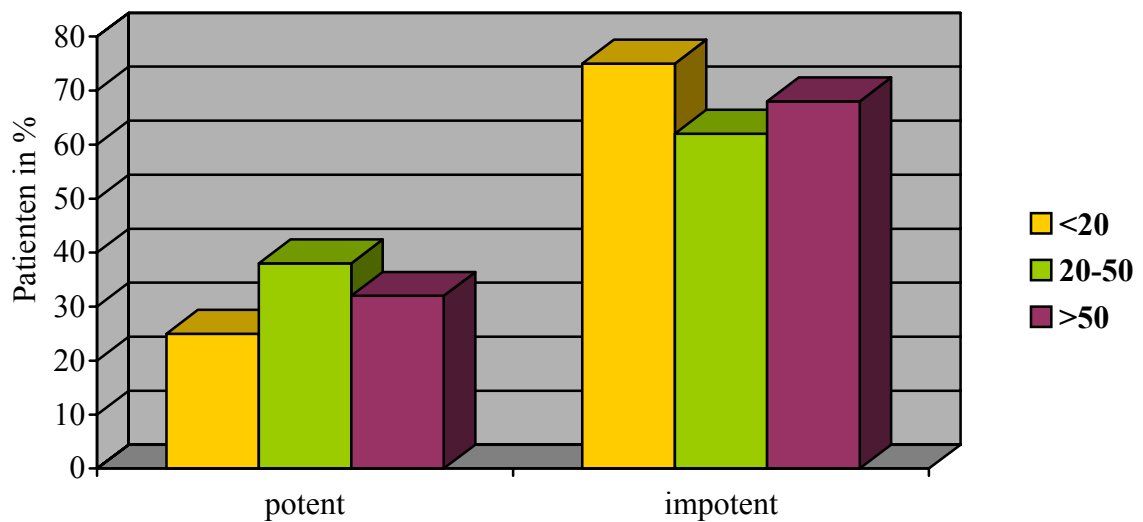


Abb. 4.19.: Heutige Impotenz in Abhängigkeit von PSA-Wert

4.6. MORTALITÄT IM VERGLEICH MIT TUMORSPEZIFISCHEN RESULTATEN

4.6.1. Anzahl der Patienten

Von den 686 Patienten, die im Zeitraum 1989-1999 erfasst wurden, sind nach Abschluss der Datenerhebung 48 verstorben. Das entspricht 7,0%. Diese Aussage konnte entweder durch Aktenstudium oder Fragebogenaktion getroffen werden.

4.6.2. Mortalität und Altersverteilung jung versus alt

Die Patienten wurden hinsichtlich ihres Alters in die beiden Gruppen „jünger als 55 Jahre“ und „älter als 65 Jahre“ eingeteilt. In der jungen Gruppe verstarb 1 Patient von 48. Das entspricht 2,1%. In der älteren Gruppe waren es 36 (10,6%) von insgesamt 341 Männern. Eine signifikante Änderung in der Mortalität gab in den 2 Altersgruppen nicht (Fishers exakter Test mit $p=0,066$).

4.5.6. Mortalität und Grading

Die Mortalität wurde in Bezug auf das postoperative Grading untersucht.

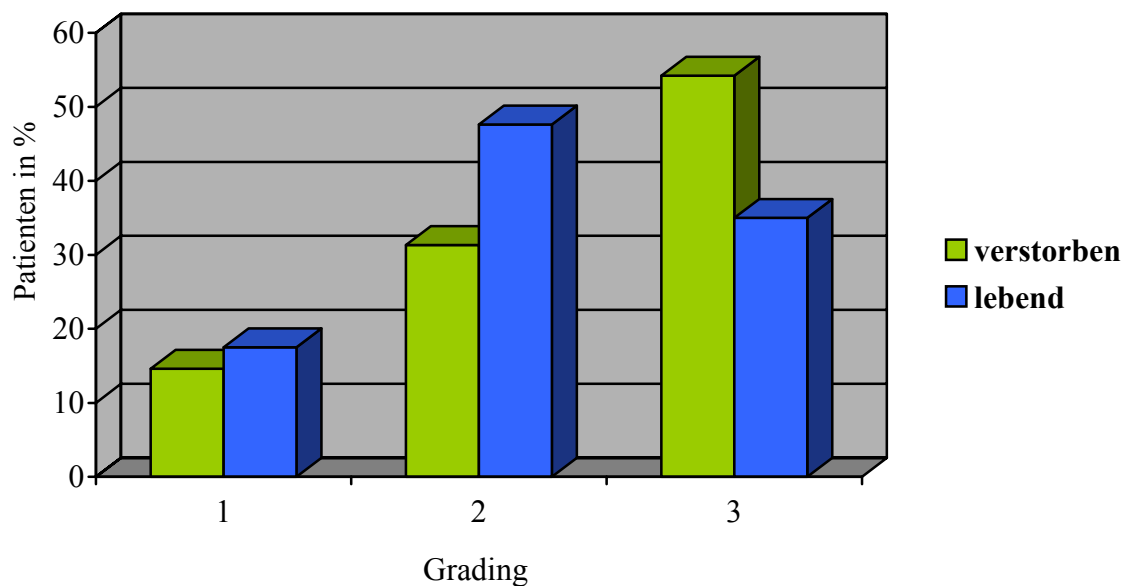


Abb. 4.20.: Mortalität in Abhängigkeit vom Grading

Es kann eine hochsignifikante Änderung in der Gradingeinteilung zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden (χ^2 -Test mit $p=0,026$, $df=2$). 14,6% der Patienten verstarben mit einem diagnostizierten G1-Tumor, 31,3 mit einem G2- und 54,2% mit einem G3-Prostatakarzinom. Die Gruppe der verstorbenen Patienten hatte häufiger undifferenzierte Karzinomstadien als die noch lebende Patientengruppe.

4.5.7. Mortalität und pT-Stadium

Die Mortalität wurde hinsichtlich des pT-Stadiums untersucht.

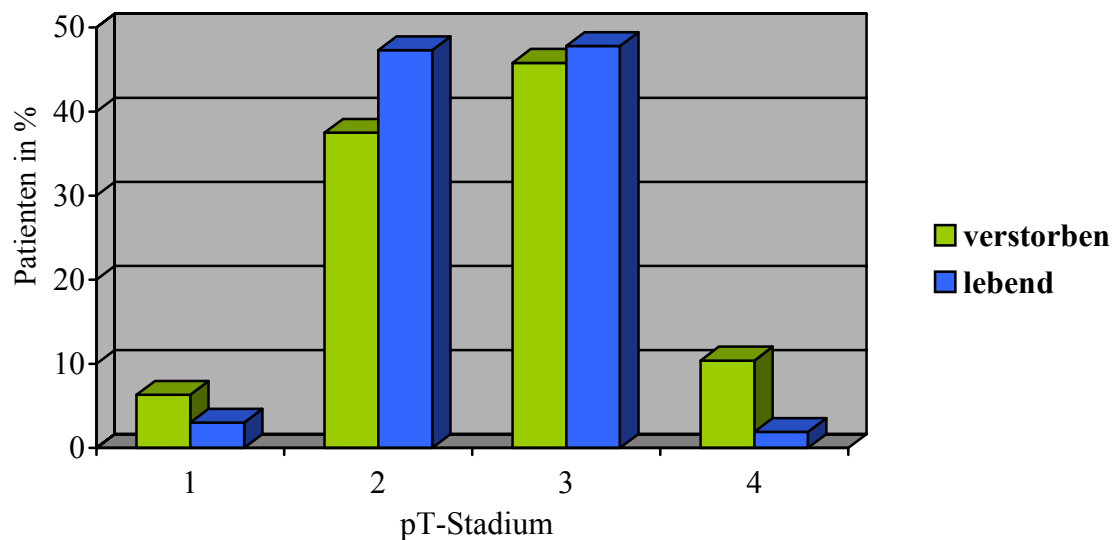


Abb. 4.21.: Mortalität in Abhängigkeit vom pT-Stadium

In der Verteilung der pT-Stadien ist eine hochsignifikante Änderung zu beobachten (χ^2 -Test mit $p=0,001$, $df=3$). Die verstorbenen Patienten hatten tendenziell ein höheres pT-Stadium als die noch lebenden Männer.

4.5.8. Mortalität und Lymphknotenstatus

Die Mortalität wurde in Bezug auf den Lymphknotenstatus der Patienten untersucht. Es ergab sich im Vergleich zu den oben untersuchten Parametern keine signifikante Änderung der Mortalität hinsichtlich eines vorhandenen oder fehlenden Lymphknotenbefalls. 9,3% der verstorbenen Patienten hatten einen positiven Lymphknotenstatus, 6,6% einen negativen.

In Fishers exaktem Test konnte keine Signifikanz beobachtet werden ($p=0,307$).

4.7. LEBENSUMSTÄNDE UND LEBENSQUALITÄT

Alle 686 Patienten wurden im Anschluss an die Aktenauswertung angeschrieben. Es sollten aktuelle und individuelle Aussagen über jeden einzelnen Patienten getroffen werden.

Die Rücklaufquote betrug 81% und erstreckte sich in von Oktober 2000 bis März 2001.

Im Folgenden werden wichtige Parameter aufgeführt.

4.7.1. Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30

4.7.1.1. Gesundheitszustand und Lebensqualität: Einschätzung der letzten Woche

Die Patienten sollten überblickend ihren Gesundheitszustand und die Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen.

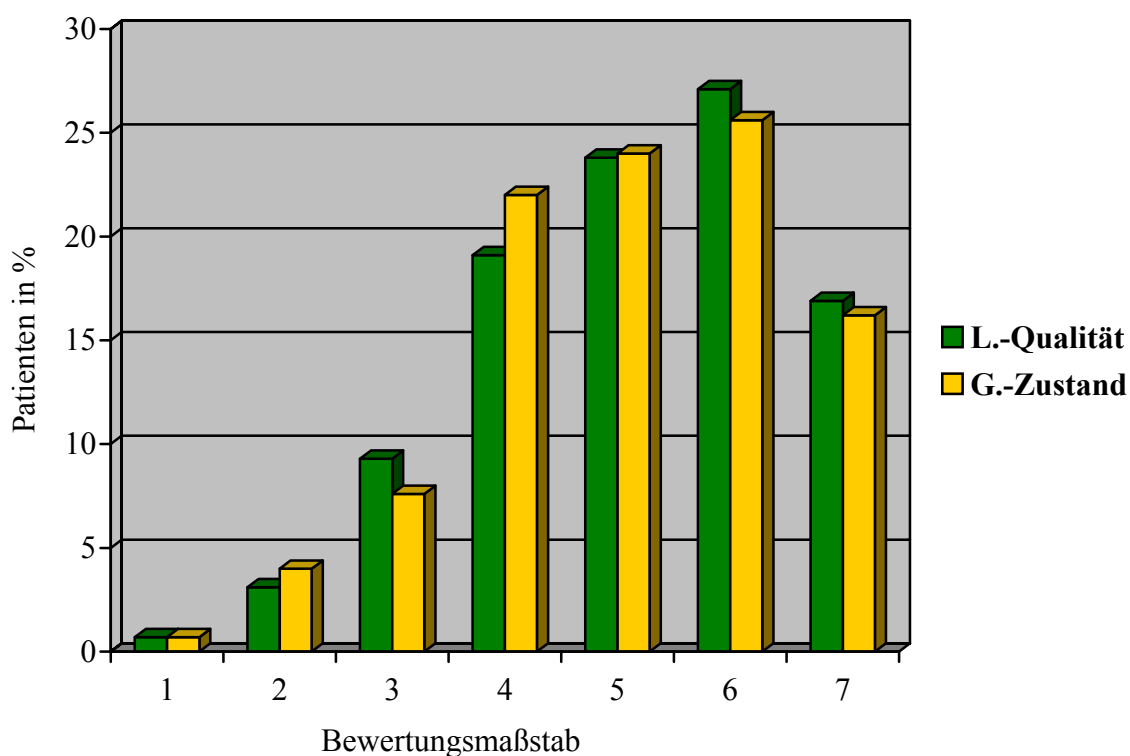


Abb. 4.22.. Bewertung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes in der letzten Woche

Bewertungsmaßstab: 1 "sehr schlecht" ----- bis-----7 "ausgezeichnet"

<u>Gesundheitszustand</u>		<u>Lebensqualität</u>
5	Median	5
5,06	Mittelwert	5,11
1,38	Standardabweichung	1,37

4.7.1.2. Lebensqualität in Bezug auf Kontinenz und Impotenz

Die Patienten wurden zu dem Bereich der Lebensqualität befragt, die durch die Kontinenzsituation bedingt ist. Von insgesamt 425 Patienten, die diese Frage beantworteten, gaben 160 an, momentan unter Urinverlust zu leiden. 265 Patienten verneinten dies und bestätigten vollständige Kontinenz. Eine vollständige Kontinenz wurde mit einem Gebrauch bis maximal einer Vorlage/ Tag definiert (social continence).

Der Mittelwert in der Gruppe mit Inkontinenz liegt bei 4,69 (Standardabweichung 1,43), der in der kontinenten Gruppe ist 5,35 (Standardabweichung 1,27).

Der Mann-Whitney-Test zeigt hier hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Rangmittelwert 177,87 vs. 234,21; $p < 0,0005$). Die Patienten, die inkontinent sind, fühlen sich in ihrer Lebensqualität stärker eingeschränkt als Kontinente.

Hinsichtlich der Potenzsituation konnten diese Unterschiede nicht festgestellt werden. 424 Patienten beantworteten diese Frage, wobei 307 Männer Impotenz angaben, 117 verneinten dies wiederum. Im Test auf Unterschiede der Rangmittelwerte in den beiden Gruppen (Mann-Whitney-Test) konnten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität bzw. ihrer Einschränkung finden.

4.7.1.3. Lebensqualität und Beschwerdefreiheit

421 Patienten, die sich bezüglich sonstiger Beschwerden äußerten, gaben 319 an, vollkommen beschwerdefrei zu sein (75,8%). 102 Männer sind subjektiv nicht beschwerdefrei (24,2%).

Der Mann-Whitney-Test ergab bezüglich der Rangmittelwerte (236,57 vs. 131,04) einen hochsignifikanten Unterschied in den beiden Gruppen. Patienten mit einer bestehenden Beschwerdesymptomatik zeigen eine eingeschränkte Lebensqualität. Beschwerden bezogen sich auf allgemeine Aussagen zu Inkontinenz, Potenzstörung und dem Gefühl, an Krebs erkrankt zu sein.

4.6.1.4. EORTC QLQ-C30

Die Patienten wurden gebeten, Dinge des Alltags und vegetative Symptome hinsichtlich der subjektiv empfundenen Belastung zu bewerten. Die 28 Fragen sind den Anhang zu entnehmen.

Wichtige Bewertungen werden jetzt vorgestellt.

Antworten hinsichtlich der Belastung konnten für alle Fragen wie folgt gegeben werden:

1 – Überhaupt nicht

2 – Wenig

3 – Mäßig

4 – Sehr

22 Fragen wurden mit einem Median von „1 - Überhaupt keine Belastung“ angegeben (Mittelwert zwischen 1,0 und 1,9).

Die übrigen 8 Fragen wurden mit einem Median von „2 – wenig belastend“ bewertet (Mittelwert zwischen 1,7 und 2,1). Sie richteten sich nach den folgenden Kriterien:

- Körperliche Anstrengung
- Ein längerer Spaziergang
- Ausruhen
- Schlafstörung
- Müdigkeit
- Probleme mit dem Erinnerungsvermögen

5. DISKUSSION

5.1. PATHOHISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION

5.1.1. Stadienshift in Marburg von 1989 bis 1999

Die histopathologische Verteilung der **pT-Stadien** in **Marburg** zeigte in einer Zeitspanne von 11 Jahren eine Abnahme der organüberschreitenden Prostatakarzinome (pT3-pT4) mit einer gleichzeitigen Zunahme organbegrenzter Tumore (pT1-pT2). Auch wenn keine eindeutige Signifikanz in der Änderung der Stadienverteilung zu belegen ist, stieg die Anzahl der pT2-Tumore von 36,8% im Jahre 1990 kontinuierlich auf 58,8% im Jahre 1999, eine Steigerung um 22%. Die pT3-Karzinome sanken im gleichen Zeitraum von 52,6% auf 39,7%. Die Zahl der radikalen Prostatektomien, die jährlich durchgeführt wurden, nahm ebenfalls zu, die Operationsfrequenz stieg um annähernd das Fünffache.

Ein ähnlicher Trend kann auch in den Vereinigten Staaten nachgewiesen werden. Der Bericht der National Cancer Base (NCDB) zeigt für die histopathologische Verteilung des Prostatakarzinoms sogar signifikante Änderungen auf (Mettlin et al., 1996). Basierend auf ca. 350.000 Prostatakarzinomfällen sank die Anzahl der klinisch fortgeschrittenen Karzinome um 9% zugunsten einer fast 20% Zunahme der organbegrenzten Tumore. Deutlich war auch die Steigerung der Frequenz radikaler Prostatektomien von 9,9% im Jahre 1986 auf 21,6% in 1993. Obwohl der Anstieg lokal begrenzter Tumorstadien auch durch eine generelle Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms bedingt ist, scheint die PSA-Früherkennung für diese Verschiebung verantwortlich zu sein (Gilliland et al., 1994, Farkas et al., 1998). Ähnliche Ergebnisse können auch in Europa beobachtet werden (Quinn et al., 2002, Hoedemaeker et al., 2000). In unserem Marburger Kollektiv ist neben der Zunahme der absoluten Prostatektomiefrequenz auch eine absolute und relative Zunahme des pT2-Stadiums zu verzeichnen. Wir führen diese Verschiebung ebenfalls auf das in den letzten Jahren in Deutschland verstärkt eingesetzte PSA-Screening zurück. Durch eine intensivierte Vorsorge steigt die Inzidenz der Karzinome. Verbunden ist damit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom in einem frühen Stadium zu diagnostizieren und erfolgreich zu therapieren. Der Stadienshift, wie er in großen amerikanischen Zentren beobachtet wird, ist somit nachvollziehbar und geht mit unseren Ergebnissen für den Raum Marburg konform.

5.1.2. Stadt-Land-Gefälle: Im Vergleich Marburg versus Hamburg

In der Vergangenheit entstand der klinische Eindruck, dass in einer Kleinstadt wie der Universitätsstadt **Marburg** mit rund 80.000 Einwohnern und einem sehr großen ländlichen Einzugsgebiet die Tumorausdehnung der Prostatakarzinome bei initialer Diagnosestellung im Vergleich zu einer Großstadt weiter fortgeschritten ist. Wir wählten **Hamburg** als Großstadt aus, da in diesem Gebiet ein großes erfassbares Patientenkollektiv vorherrscht. Ebenso verzeichnet diese Stadt eine hohe Operationsfrequenz an radikalen Prostatektomien mit entsprechend vergleichbarer standardisierter klinischer Vorgehensweise. Bei der Gegenüberstellung unserer Daten mit denen des Klinikums Hamburg-Eppendorf konnten jedoch keine regionalen Unterschiede gefunden werden. In beiden Städten zeigte sich im untersuchten Zeitraum von 1992 bis 1996 ein ähnlicher Trend mit einer Zunahme von lokal begrenzten pT2-Tumoren bei gleichzeitiger Abnahme organüberschreitender pT3-Karzinome. Die Zunahme der pT2-Karzinome lag in Marburg bei 22%, in der Großstadt Hamburg bei rund 25% (Noldus et al., 1998).

Diese Steigerung deutet auf eine bessere präoperative Patienten- und Tumorselektion durch digitorektale Palpation, PSA-Bestimmung und transrektalen Ultraschall hin, obwohl der Anstieg lokal begrenzter pT2-Tumore wie schon im vorangehenden Kapitel gezeigt, auch durch eine insgesamt Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms begünstigt wird (Gilliland et al., 1994).

In unserem Städtevergleich lassen die Ergebnisse vermuten, dass trotz erheblicher demographischer und soziokultureller Unterschiede zwischen der Kleinstadt Marburg und der Großstadt Hamburg die Aufklärung und Früherkennung sowie die urologische Versorgung auf ähnlichem Niveau sind. Die Akzeptanz und die Inanspruchnahme angebotener Vorsorgeuntersuchungen zeigen in der Marburger Region mit einem ausgedehnt ländlichen Umfeld ähnlich gute Erfolge. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich die Qualität der Früherkennung und der urologischen Behandlung in einer Kleinstadt kaum von der einer modernen Großstadt wie Hamburg unterscheidet.

5.2. EINFLUSS DES ALTERS AUF DIAGNOSE UND KRANKHEITSVERLAUF

Das Verhalten eines Prostatakarzinoms in Abhängigkeit vom Alter des Mannes wird kontrovers diskutiert. Viele Studien weisen auf eine positive Korrelation zwischen dem jungen Alter des Patienten, einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium sowie einer gesteigerten Aggressivität des Tumors hin, verbunden mit einer schlechteren Prognose bei initialer Diagnosestellung (Johnson et al., 1972). Andere Untersuchungen können diese These nicht unterstützen. Benson et al. zeigten in ihrer retrospektiven Studie mit Prostatakarzinompatienten unter 45 Jahren, dass diese keine schlechtere Prognose im Vergleich zu älteren Patienten im gleichen pathohistologischen Karzinomstadium haben (Benson et al., 1987).

Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass die Inzidenz des Prostatakarzinoms mit zunehmendem Alter steigt (Parker et al., 1997). Bei der männlichen Bevölkerung unter 50 Jahren liegt sie nur bei ca. 7 Fällen/ 100.000 pro Jahr. Nach dem 80. Lebensjahr ist der Tumor mit nahezu 1.200 Fällen/ 100.000 vertreten (Waterbor et al., 1995). Aus diesen Zahlen ist zu schlussfolgern, dass junge Patientenkollektive sehr viel kleiner und geringer sind. Eine vergleichende Altersuntersuchung ist demzufolge erschwert. Um Aussagen über den klinischen Verlauf und den Progress bei jungen und älteren Patienten zu treffen, wurde das Marburger Patientenkollektiv in zwei Altersgruppen geteilt. In die Gruppe „jünger als 55 Jahre“ konnten 48 Patienten eingeschlossen werden, in der Gruppe „älter als 65 Jahre“ wurden 341 Patienten erfasst. Hinsichtlich des initial bestimmten PSA-Wertes und des durch Sextantenbiopsie ermittelten Gradings konnten keine Unterschiede in den Altersgruppen gefunden werden. Die Ausdehnung des Karzinoms verhielt sich bei jungen Patienten ähnlich. Die Anzahl der organbegrenzten pT2-Tumore war mit 47,9% kaum höher als in dem älteren Kollektiv mit 43,1%. Im gleichen Maße verhielten sich die organüberschreitenden Prostatakarzinome im Stadium pT3 mit 45,8% zu 51,0%. In der pathologischen Aufarbeitung des Prostatapräparates zeigten auch der Lymphknotenbefall, die untersuchten Absetzungsränder und die Invasion in umgebendes Gewebe keine signifikanten Unterschiede zwischen jung und alt (Tab.5.1.)

	jünger als 55 Jahre	älter als 65 Jahre	p-Wert
positiver Lymphknotenbefall	14,6%	16,1%	1
positiver Samenblasenbefall	25,0%	26,1%	1
positive vaskuläre Invasion	6,4%	8,0%	1
positive perineurale Invasion	27,7%	27,7%	1
positiver urethraler Absetzungsrand	25,5%	33,6%	0,321
positiver vesikaler Absetzungsrand	21,3%	9,5%	0,023

Tabl. 5.1.: Übersicht über die pathohistologischen Ergebnisse - Absetzungsränder

Lediglich die Auswertung der vesikalen Absetzungsränder erbrachte signifikante Unterschiede. Bei jungen Patienten fanden sich in 21,3% positive blasenwärtige Absetzungsränder, in der Gruppe der älteren Patienten über 65 Jahre waren es nur 9,5%.

Die klinische Bedeutung von tumorbefallenen Resektionsrändern nach einer radikalen Prostatektomie ist in einer Vielzahl von Studien untersucht worden. Als mögliche Ursachen für positive Schnittländer werden in diesen Arbeiten ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum, präparatorische Probleme aufgrund der anatomischen Lage der Prostata im kleinen Becken und eine besonders sorgfältige pathologische Aufarbeitung des Karzinoms diskutiert (Epstein, 1990). Stamey et al. haben in ihrer Arbeit besonders darauf hingewiesen, dass durch Untersuchung der Prostata in möglichst kleinen Stufenschnitten im Vergleich zur konventionellen Aufarbeitung mehr positive Resektionsränder gefunden werden können (Stamey et al., 1990). In unserer Untersuchung sehen wir darin jedoch keinen Hinweis auf ein tatsächlich fortgeschrittenes Tumorwachstum aufgrund des jungen Alters, sondern eine artifiziell entstandene Entität. Um das Risiko einer **postoperativen Inkontinenz** besonders bei jungen Patienten gering zu halten, wurden vermutlich durch eine blasenschonende Operationsweise vermehrt positive vesikale Absetzungsränder geschaffen. Dennoch unterschied sich das postoperative Kontinenzverhalten in beiden Altersgruppen nicht

wesentlich voneinander. Wir definierten eine postoperative Kontinenz als Verbrauch keiner bzw. maximal 1 Vorlage pro Tag. Nach 4 Monaten sank die Inkontinenzrate bei den Patienten unter 55 Jahren von 55,2% auf 48,4%. Bei den Patienten über 65 Jahren stieg sie von 52,8% auf 60,8% an. Nach Untersuchungen von Steiner et al. sind Patienten über 70 Jahren häufiger von einer bleibenden Inkontinenz betroffen (Steiner et al., 1991). Die Verschlechterung des Kontinenzverhaltens bei älteren Männern kann mit einer verminderten Rehabilitationsfähigkeit und einer abgeschwächten kognitiven Koordination erklärt werden. Die kognitiven Voraussetzungen, um den Urinverlust kontrollieren zu können, sind bei jüngeren Patienten erfahrungsgemäß besser ausgebildet als bei alten Menschen. So ist zum Beispiel die Vigilanz ein wichtiger Parameter für die Kontinenz, da der Patient durch bewusste Kontraktion des Schließmuskels einem Urinverlust vorbeugen kann.

Der **Gleason Score** als wichtiger prognostischer Faktor wurde in Marburg sporadisch erst ab 1997 bestimmt, so dass über den Zusammenhang von Alter, Gleason Score und Progeß leider keine Aussagen getroffen werden können. In der Literatur wird die Wichtigkeit des Gleason Scores hinsichtlich der Prognose oft hervorgehoben. Die Bedeutung dieses Parameters bei lokal begrenzten Karzinomen scheint einen größeren Stellenwert bezüglich der Lebenserwartung als das Alter allein einzunehmen (Benson et al., 1987).

Eine Aussage über die **Rezidivhäufigkeit** in den beiden Altersgruppen ist wegen der geringen Anzahl auswertbarer Patienten (unvollständige Aktendokumentation) nur eingeschränkt möglich.

	jünger als 55 Jahre	älter als 65 Jahre
Anzahl der Patienten	4	9
Rezidivhäufigkeit in % (p-Wert=0,053)	13,8	4,2%
Zeit in Monaten	30,7	24,6
Sterberate	2	3
Zeitpunkt nach RPE in Jahren	3	3

Tab. 5.2.: Rezidivhäufigkeit im jungen und älteren Patientenkollektiv

Auch wenn der Anteil der Patienten mit einem Rezidiv in der Patientengruppe unter 55 Jahren etwas höher ist (13,8% vs. 4,2%), kommen wir aufgrund der übrigen Vergleiche onkologischer Parameter (PSA, pT-Stadium, Grading) zu dem Schluss, dass Patienten, die

zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung jünger als 55 Jahre sind und sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen, einen ähnlichen klinischen Verlauf haben wie Patienten über 65 Jahre. Zu diesem Ergebnis kommen auch Byar und Mostofi schon 1969 in ihrer Studie an 51 Prostatakarzinompatienten unter 50 Jahren. Sie zeigten, dass sich ihre Prognose und Lebenserwartung kaum von den älteren Patienten unterscheidet und möglicherweise sogar besser ist (Byar et al., 1969). In einer anderen Studie von Silber et al. konnten ebenfalls gravierende Unterschiede im Überleben zwischen jungen und alten Patienten weitestgehend ausgeschlossen werden (Silber et al., 1971).

Wichtig für eine gute Prognose in jeder Altersstufe ist die frühe Diagnosestellung. Seit Einführung der PSA-Wert-Bestimmung können bei jungen Männern im Rahmen der Krebsvorsorge schon frühzeitig PSA-Erhöhungen beobachtet werden. Bei Verdacht auf maligne Entartung werden diese Patienten früh einer therapeutischen Intervention zugeführt. In eine endgültige Therapieentscheidung bei jungen Tumorpatienten müssen sowohl klinische und präoperative Parameter, als auch persönliche und ärztliche Vorgaben einfließen (Ruska et al., 1999). In einer aktuellen Untersuchung von Smith et al. wurde sogar über eine günstigere Prognose und eine längere rezidivfreie Lebenszeit für Patienten unter 50 Jahren im Vergleich zu älteren Männern nach einer radikalen Prostatektomie berichtet (Smith et al., 2000a). Nach unseren Untersuchungen in Marburg können wir die These eines aggressiveren Krankheitsverlaufes bei Patienten unter 55 Jahren nicht unterstützen. Insgesamt zeigten sich keine gravierenden Unterschiede in beiden Altersgruppen.

5.3. EINFLUSS VON LYMPHKNOTENMETASTASEN AUF DEN KRANKHEITSVERLAUF

Der Anteil von positiven Lymphknoten konnte in der Vergangenheit bei Patienten mit einem Prostatakarzinom durch verbesserte präoperative Diagnostik (z.B. PSA-Bestimmung in Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen) gesenkt werden. In den letzten 15 Jahren fiel bei Patienten im klinischen Stadium T1 und T2, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, der Lymphknotenbefall von 20% auf weniger als 7% (Huland, 1998). Dennoch wird der Einsatz dieser operativen Intervention kontrovers diskutiert, da allgemein die Meinung vertreten wird, dass der Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit einer schlechteren Prognose für den Patienten assoziiert ist (Cheng et al., 1993, Frazier et al., 1994). Dementsprechend wird eine radikale Prostatektomie als Therapie der Wahl in Frage gestellt, wenn intraoperativ der Nachweis tumorbefallener Lymphknoten erbracht wird. Aufgrund von

Daten aus Houston und St. Louis musste bisher bezweifelt werden, ob je ein einziger lymphknotenpositiver Tumor durch die alleinige radikale Prostatektomie und zusätzlicher Lymphadenektomie geheilt werden kann (Catalona et al., 1994b, Walsh et al., 1994). In vielen Zentren entscheidet man sich bei einem lymphknotenpositiven Prostatakarzinom zusätzlich für eine Androgendeprivation und/ oder eine adjuvante Strahlentherapie. In einer aktuellen, prospektiv randomisierten Studie konnte jetzt gezeigt werden, dass bei lymphknotenpositiven Patienten durch eine adjuvante durchgeführte antiandrogene Therapie im Anschluss an eine radikale Prostatektomie und Lymphadenektomie die Überlebenswahrscheinlichkeit gesteigert und das Risiko eines Rezidives gesenkt werden kann (Messing et al., 1999).

In unserer Studie fanden sich in der pathohistologischen Präparataufbereitung bei 686 radikal prostatektomierten Patienten 108 (15,7%) Männer mit einem positiven Lymphknotenstatus. Diese Patienten wurden bezüglich eines potentiell bestehenden aggressiveren Krankheitsverlaufes untersucht. Da in Marburg der Gleason Score erst ab 1997 sporadisch ermittelbar ist, beziehen wir uns in unserer Untersuchung hauptsächlich auf die **pathohistologische Klassifikation** und den PSA-Wert. Es konnte in vorangegangenen Studien gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung von 6% im Stadium pT1/ pT2 auf über 40% im Stadium pT3 zunimmt (Zincke et al., 1994b). In Marburg zeigte sich bei einem Lymphknotenbefall eine signifikante Abnahme der pT2-Stadien (12,0%) mit gleichzeitiger Steigerung von pT3 (79,6%). Zusätzlich fand sich eine deutliche Ausdehnung der Karzinome in vesikale, urethrale und samenblasenwärtige Gebiete. Hinsichtlich des Gradings konnten ebenfalls hochsignifikante Änderungen mit einem Trend von hochdifferenzierten Karzinomen (G1: 2,9%) zu schlecht differenzierten Karzinomen (G3: 71,4%) beobachtet werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Gruppe von van den Ouden et al., die in einer Studie mit 100 Prostatakarzinompatienten die Assoziation zwischen Grading und Lymphknotenbefall herstellten (van den Ouden et al., 1994). Bei der Mehrzahl ihrer untersuchten Patienten beobachteten sie außerdem einen Lymphknotenbefall, wenn der **PSA-Spiegel** bei initialer Diagnosestellung über 20 ng/ml betrug. Zu diesen Resultaten führt auch unsere Studie. Es stellte sich eine deutliche Korrelation zwischen Lymphknotenbefall und präoperativ ermittelten PSA-Wert dar. Der durchschnittliche PSA-Wert lag bei lymphknotenpositiven Patienten mit 30,82 ng/ml signifikant höher als bei lymphknotennegativen Patienten mit 17,89 ng/ml. In einer Veröffentlichung von Denis et al. im Jahre 1995 wird über eine Risikoabschätzung für Lymphknotenmetastasen anhand des präoperativen PSA-Spiegels diskutiert (Denis et al., 1995).

PSA in ng/ml	pN+
0-4	1-8%
4-10	5-12%
10-20	0-18%
25-50	25%
>50	52%

Tab. 5.3.: Risikoabschätzung für Lymphknotenmetastasen mit Hilfe des präoperativen PSA-Wertes (Denis et al., Cancer 1995; 75: 1187-207)

Diese Risikoabschätzung unterstreicht die Aussagekraft des PSA für die Therapieentscheidung kurativ versus palliativ bei lymphknotenpositiven Prostatakarzinompatienten. Die Übersicht macht aber auch deutlich, wo die Grenzen des PSA-Spiegels liegen, wenn bei einem „normalen“ PSA-Wert bis zu 8% der Patienten Lymphknotenmetastasen aufweisen können. Ein praktikabler Grenzwert, der auf einen positiven Lymphknotenstatus hinweist, fehlt bisher (Wirth et al., 1990). Im klinischen Alltag werden bei organbegrenzten Prostatakarzinomen die von Partin und Kattan entwickelten Nomogramme verwendet, die bei Kenntnis von PSA und Gleason Score eine Lymphknotenabschätzung ermöglichen können (Partin et al., 2001) (Kattan, 2003). Bei organüberschreitenden Tumoren wird sich im verstärkten Maße an das von Conrad et al. 2002 entwickelte Nomogramm angelehnt, bei dem in Hinblick auf die Zeitspanne vom Beginn einer antiandrogenen Therapie bis zum Absinken des PSA-Wertes auf den tiefsten Punkt Aussagen über den Verlauf und die Rezidivhäufigkeit getroffen werden können (Oefelein et al., 2002).

Ein Lymphknotenbefall stellt den Übergang von einem lokal begrenzten Tumorwachstum in eine systemische Erkrankung dar. In der Literatur wird der Nachweis von Lymphknoten bei Patienten mit einem Prostatakarzinom in den meisten Fällen als ein negativer und limitierender Faktor gewertet, der die **Rezidivhäufigkeit** fördert und die Überlebenszeit dieser Patienten stark einschränkt (Cheng et al., 1993). Es ist bewiesen, dass eine unverzügliche Androgendeprivation nach einer radikalen Prostatektomie das Überleben verbessert und das Risiko eines Rezidives reduziert (Messing et al., 1999). Wir untersuchten in unserer Patientengruppe die Rezidivhäufigkeit und verglichen sie mit den Patienten ohne Lymphknotenbefall. Es ließen sich nur geringfügige, nicht signifikante Unterschiede feststellen. 6,9% der Patienten mit Lymphknotenbefall wiesen ein Rezidiv auf, dem gegenüber standen 3,9% der Patienten ohne Lymphknotenbefall ($p=0,320$). Ähnlich konnte

die Frage nach dem Überleben beantwortet werden. Im März 2001, dem Endpunkt unserer Erhebung, lebten 90,7% der lymphknotenpositiven Patienten, nur unwesentlich weniger als in der Patientengruppe ohne Lymphknotenbefall (93,4%). Ein ähnliches Resultat ist in der Publikation von Hull et al. beschrieben, bei der die 10-Jahres-Überlebenszeit bei lymphknotenpositiven Patienten 90,0% beträgt (Hull et al., 2002). Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass alle Patienten mit einem lymphknotenpositiven Prostatakarzinom hormonablatiert waren. In unserer Studie konnten wir somit keine gravierende Verschlechterung hinsichtlich Rezidivhäufigkeit und Überleben beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom feststellen. Der Lymphknotenstatus besaß in dieser Untersuchung als Prognosefaktor nur einen untergeordneten Stellenwert. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der längste Beobachtungszeitraum maximal 11 Jahre beträgt, die Anzahl der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus relativ gering ist (n=108) und die Anzahl der tumorpositiven Lymphknoten nicht aufgeschlüsselt wurden. In einer weiteren Arbeit von Cheng et al. 2001 hingegen war das tumorspezifische Überleben von lymphknotennegativen Patienten im Vergleich zu lymphknotenpositiven Männern signifikant unterschiedlich. Aus seiner Untersuchung an 3463 prostatektomierten Patienten aus der Mayo Clinic kann abgeleitet werden, dass die Wahrscheinlichkeit, am Prostatakarzinom zu versterben, dreifach erhöht ist ($p=0,018$). Die Autoren kamen weiterhin zu dem Ergebnis, dass Patienten, bei denen nur ein Lymphknoten befallen war und eine Hormonablation durchgeführt wurde, ein gleiches karzinomspezifisches Überleben hatten wie Patienten ohne Lymphknotenbefall (Cheng et al., 2001).

Die radikale Prostatektomie mit zusätzlicher Hormonablation war in unseren Untersuchungen als Therapieoption beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom durchaus gerechtfertigt. Die unmittelbar nach der Operation anschließende Hormontherapie hat sich in Studien gegen eine verzögert einsetzende Therapie bei Progress des Karzinoms durchgesetzt (Messing et al., 1999). Der Vorteil dieser sofortigen adjuvanten Hormontherapie zeigt sich in einem längeren progressionsfreien Überleben. Ein Nachteil ergibt sich für den Patienten in einer eingeschränkten Lebensqualität hinsichtlich sexueller und psychischer Aspekte (Steinberg et al., 1990, Zincke et al., 1992). Cadeddu et al. legten im Jahre 1997 einen Fall-kontrollierten Vergleich von radikaler Prostatektomie mit Hormontherapie (oder Orchiektomie) versus alleiniger Hormontherapie (oder Orchiektomie) im fortgeschrittenen Tumorstadium mit Lymphknotenbefall vor. Es ergab sich eine karzinomspezifische 10 Jahres-Überlebensrate von 56% versus 34%. Die Autoren folgerten daraus, dass ein Trend zu einem Überlebensvorteil für die RPE gegenüber der alleinigen hormonellen Therapie vorliegt

(Cadeddu et al., 1997). Eine große Studie der Mayo Clinic mit 790 Prostatakarzinompatienten, die sowohl radikal prostatektomiert als auch adjuvant hormonell behandelt wurden, zeigte eine klinische Progressionsfreiheit von 94,3% und ein karzinomspezifisches Überleben von 91,3% (Seay et al., 1998). Auch wenn diese Werte mit unseren Ergebnissen konform gehen, muss die Indikation zur radikalen Prostatektomie bei einem Lymphknotenbefall unverändert streng gestellt werden. An Kliniken, die über besondere Erfahrungen mit dem Verfahren Prostatektomie verfügen, stellt sie eine Therapieoption dar. Wesentliche Kriterien für die Therapieauswahl sind dann der präoperative PSA-Wert, der Tumorgrad und –wenn verfügbar– der Gleason Score sowie das Ausmaß tumorpositiver Lymphknoten. In erster Linie sind aber die Wünsche des aufgeklärten Patienten von entscheidender Bedeutung (Wirth et al., 1999). Ebenso sollte eine realistische Einschätzung der Lebensqualität, der Lebenserwartung und das Profitieren von einer operativen Intervention in die Beratung des lymphknotenpositiven Patienten mit einbezogen werden (Kattan, 2003).

5.4. EINFLUSS DES PSA-WERTES AUF DEN KRANKHEITSVERLAUF

5.4.1. Zusammenhang zwischen PSA-Wert und pathohistologischer Klassifikation

Die Korrelation zwischen der Ausdehnung eines Karzinoms und der Höhe des präoperativen PSA-Wertes wurde in der Vergangenheit in verschiedenen Studien belegt (Ehreth et al., 1995, Kleer et al., 1993). Die eingangs aufgestellte These, dass mit steigendem PSA die Wahrscheinlichkeit einer lokalen Ausbreitung des Prostatakarzinoms auch über Organgrenzen hinaus wächst, soll in unserer Studie diskutiert werden. Wir untersuchten 686 radikal prostatektomierten Patienten hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen PSA-Wert und **Ausdehnung des Tumors**. Es konnte eine signifikante Veränderung in unseren Daten beobachtet werden. Der Anteil der auf die Prostata beschränkten Karzinome lag bei einem PSA von <20 ng/ml bei 53,4%, bei einem PSA-Wert bis 50 ng/ml bei nur noch 36,8% und bei einem Serumspiegel von >50ng/ml sank er auf 18,8%. Die organüberschreitenden Tumore stiegen dagegen von 41,1% (PSA <20 ng/ml) auf 78,0% (PSA >50 ng/ml), gleichermaßen stieg auch die Anzahl der positiven Absetzungsränder. Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von D'Amico et al. im Jahre 1998 mit 862 Prostatakarzinompatienten. Dort kam es ebenfalls im Laufe des PSA-Anstiegs zu einem Abfall organbegrenzter Tumore und

einem deutlichen Anstieg organüberschreitender Karzinome (PSA <4 ng/ml: 17,0%; PSA >20 ng/ml: 65%) (D'Amico et al., 1998). Das bestätigen auch Ehreth et al., die in ihrer Studie bei einem präoperativen PSA-Spiegel unter 4 ng/ml einen Anteil von 82% organbegrenzter Karzinome beobachteten, bei einem Wert über 10 ng/ml wurden 88% extrakapsuläre organüberschreitende Prostatakarzinome registriert (Ehreth et al., 1995).

Diese Resultate veranlassten uns weiterhin zu untersuchen, ob der **Lymphknotenbefall** bei einem Prostatakarzinompatienten mit seinem präoperativen PSA-Spiegel in Assoziation zu bringen sei. Der Anteil der lymphknotenpositiven Patienten betrug bei einem PSA-Wert von <20 ng/ml 11,1%. Er stieg bei einem PSA bis 50 ng/ml auf 23,2% und erreichte bei einem Spiegel über 50 ng/ml einen Wert von 36,0%. Dieser signifikante Anstieg deckt sich mit den Ergebnissen aus der Literatur. In einer Untersuchungsreihe mit 700 Patienten am Johns Hopkins Hospital ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Patienten, bei denen der PSA-Spiegel unter 4 ng/ml lag, hatten eine Wahrscheinlichkeit von 1%, Lymphknotenmetastasen zu entwickeln. Bei einem PSA zwischen 4 und 10 ng/ml lag die Inzidenzrate schon bei 12%; annähernd alle Patienten wiesen bei einem PSA-Spiegel über 50 ng/ml positive Lymphknoten auf (Partin et al., 1993) (Sands et al., 1994). Es lässt sich gemeinsam aus diesen Daten und unseren Ergebnissen die mittlerweile etablierte Meinung bestätigen, dass mit einem steigenden PSA-Spiegel die Wahrscheinlichkeit für ein lymphknotenpositives Prostatakarzinom zunimmt.

5.4.2. Zusammenhang zwischen PSA-Wert und klinischem Verlauf

Betrachtet man den Einfluss des steigenden PSA-Spiegels auf die pathohistologische Klassifikation hinsichtlich einer Zunahme der Organüberschreitung und des Lymphknotenbefalls, muss die Frage gestellt werden, ob ein hoher PSA-Wert gleichzeitig einen schlechten klinischen Verlauf und ein ungünstiges Outcome bewirkt. Wir untersuchten die Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von PSA-Spiegel und stellten fest, dass mit steigendem PSA-Wert auch die Rezidivhäufigkeit signifikant zunimmt ($p < 0,0005$). Im Patientenkollektiv mit einem PSA-Wert unter 20 ng/ml erlitten 2% ein Rezidiv, in der Gruppe bis 50 ng/ml stieg die Häufigkeit auf 5,9%. Bei Patienten mit einem PSA über 50 ng/ml kam es in 17,2% der Fälle zu einem Rezidiv. Es lässt sich schlussfolgern, dass der präoperative PSA-Wert die Rezidivwahrscheinlichkeit beeinflusst.

Man muss davon ausgehen, dass das relative Risiko für das Auftreten eines biochemischen Rezidives von verschiedenen prä- und postoperativen klinischen und pathologischen Faktoren

abhängt. Die wichtigsten Parameter in dieser Prognoseabschätzung sind neben dem präoperativen PSA-Wert auch das durch die Pathohistologie bestimmte pT-Stadium und der Gleason Score. Risikogruppen sind Patienten mit einem pathohistologischen Stadium größer pT2b, einem Gleason Score größer als 7 und einem präoperativen PSA größer als 20 ng/ml (Laufer et al., 2000). Dementsprechend darf man den PSA-Wert nicht als alleinigen Prognosefaktor betrachten, sondern alle diagnostischen Parameter in die Abschätzung mit einbeziehen (Szymanowski et al., 2002).

Aufgrund oben genannter Resultate wird oft diskutiert, ob es sinnvoll ist, Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert über 20ng/ml zu prostatektomieren. In vielen amerikanischen Zentren wird die radikale Prostatektomie bei Patienten mit einem PSA-Wert über der Grenze von 20 ng/ml abgelehnt. Dennoch wurden in einer Untersuchung von Hull et al. 1000 Karzinompatienten mit einem präoperativen PSA > 20ng/ml ohne simultane Hormonablation radikal prostatektomiert. Nach 10 Jahren waren 75% der Patienten noch immer ohne Tumorprogress (Hull et al., 2002). In einer anderen aktuellen Untersuchung von Vaidya et al. hatten durchschnittlich 65% der Karzinompatienten mit einem präoperativen Serumspiegel von > 20 ng/ml nach Prostatektomie keinen Progress (Vaidya et al., 2002).

In unseren Untersuchungen zeigte sich, dass 82% der Patienten mit einem PSA über 20 ng/ml nach einem mittleren Follow-up von 7 Jahren noch lebten. Es muss darauf hingewiesen werden, dass diese Patienten entweder simultan orchiectomiert oder medikamentös hormonablatiert wurden. Allerdings bleibt offen, ob diese guten Resultate auf die Prostatektomie, auf die Hormonablation oder auf die Kombination zurückzuführen sind. Unbeantwortet bleibt die Frage, ob eine alleinige Orchiectomie zu einer ähnlichen Rezidivfreiheit geführt hätte.

Aus diesen Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass man Patienten mit einem PSA-Wert über 20 ng/ml die radikale Prostatektomie als Therapieoption mit einer geringen Komorbidität nicht vorenthalten sollte.

5.5. UNTERSUCHUNG DER MORTALITÄT IM VERGLEICH MIT TUMORSPEZIFISCHEN PARAMETERN

Nach Auswertung der Akten und nach dem Erhalt aller Patientenfragebögen konnten wir von 686 Patienten 48 Männer ermitteln, die bis März 2001 verstorben waren. Wir untersuchten

diese 48 Patienten hinsichtlich verschiedener pathohistologischer Parameter, um eine Korrelation zwischen diesen und der Mortalität herzustellen.

Parameter	Patientenanzahl in %		
	verstorben	lebend	
pT-Stadium			
pT2	37,5%	47,3%	p=0,001
pT3	45,8%	47,8%	
pT4	10,4%	1,9%	
Grading			
G1	14,6%	17,5%	p=0,026
G2	31,3%	47,6%	
G3	54,2%	35,0%	
Lymphknoten			
N-	6,6%	93,4%	p=0,307
N+	9,3%	90,7%	

Tab. 5.4.: Korrelation der Mortalität mit der pathohistologischen Klassifikation

Es zeigte sich sowohl bei dem pT-Stadium als auch beim postoperativen Grading eine signifikante Zunahme der Todesfälle mit steigender pathohistologischer Klassifikation. Bei einem auf die Organgrenzen beschränktem Prostatakarzinom verstarben 37,5%, bei einem pT3-Stadium mit einem über die Kapsel wachsenden Tumor waren es 45,8%. Bei einem pT4-Karzinom mit Einbruch in die Umgebung und Fixierung von Nachbarstrukturen (Blasenhals, Beckenwand, Rektum) lebten nur noch 1,9% der Patienten. Ähnlich verhielt sich das pathohistologische Grading. Mit zunehmend geringer werdender Differenzierung des Prostatakarzinoms stieg auch die Anzahl der Todesfälle.

Diese Resultate entsprechen den Ergebnissen zahlreicher Studien. Catalona et al. zeigten in ihrer Untersuchung den Zusammenhang zwischen pathohistologischen Parametern und der Prognosebewertung (Catalona et al., 1994b). Sie beweisen, dass die auf die Prostata beschränkten pT2- Karzinome eine bessere Prognose als organüberschreitende Tumore haben. Die Wahrscheinlichkeit auf eine Rezidivfreiheit und ein folglich verbundenes karzinomunabhängigen Versterben beträgt bei pT2 Tumoren 91%, bei pT3-Tumoren mit positiven Lymphknoten nur noch 32%. Der gleiche Verlauf konnte bezüglich des Grading beobachtet werden. Mit zunehmend schlechter werdender Differenzierung sank die Progressionsfreiheit (G1 89%, G3 51%) (Catalona et al., 1994b).

Es konnte in unserer Erhebung aufgrund des teilweise unvollständigen Datenmaterials keine exakte Zuordnung zu einer karzinombedingten Mortalität erbracht werden. Dennoch beobachteten wir eine Zunahme des Versterbens in Korrelation mit einem weiter fortgeschrittenen Prostatakarzinom.

5.6. LEBENSQUALITÄT NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE

5.6.1. Lebensqualität im Vergleich bei jungen und älteren Patienten

Die Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms bedeutet für einen betroffenen Mann jeder Altersstufe ein einschneidendes Ereignis. Nach ausführlicher Beratung über eine radikale Prostatektomie muss dieser Patient sich mit Risiken und einem eventuell eintretenden Verlust seiner Lebensqualität vertraut machen. Wir untersuchten in unserem Patientenkollektiv, welches in zwei Altersgruppen geteilt war, verschiedene Parameter, die die Lebensqualität beeinflussen.

Junge Patienten unter 55 Jahre klagten Jahre nach der Prostatektomie signifikant häufiger über subjektive Beschwerden als ältere Patienten (51,7% vs. 23,3%), wobei in der jüngeren Gruppe die Einschränkung der erektilen Dysfunktion stärker bewertet wurde (31,6% vs. 15,1%). Eine Erklärung für diese unterschiedliche Bewertung ist darin zu sehen, dass die sexuelle Aktivität der jüngeren Patienten im Allgemeinen größer als bei den Älteren ist, und jede Verminderung der erektilen Funktion von den jüngeren Männern gravierender empfunden wird. Im Gegensatz dazu klagten die Patienten in der jüngeren Gruppe seltener über Inkontinenzprobleme (26,3% vs. 56,6%). Wir führen dies auf eine altersbedingte Abschwächung der kognitiven Koordination zurück, die eine Voraussetzung zu sein scheint, den Urinverlust kontrollieren zu können. Ebenso erscheint die Rehabilitationsfähigkeit im Vergleich zu jungen Patienten vermindert.

Hinsichtlich der Einstellung über eine postoperative Heilung gab es keine Unterschiede in beiden Patientenkollektiven. 93,3% der jungen Patienten glaubten sich vom Krebs geheilt (vs. 97% der über 65-jährigen), eine erneute Operation würden 93,5% der Patienten vornehmen lassen (vs. 95,7% der älteren Patienten). Ähnlich Resultate können in einer Untersuchung aus Japan beobachtet werden, bei der 81% der Patienten sich bei erneuter Therapieentscheidung wieder einer Prostatektomie unterziehen würden (Arai et al., 1999) Es kann aus diesen Ergebnissen eine große Akzeptanz der Patienten hinsichtlich einer radikalen Prostatektomie abgeleitet werden.

5.6.2. Lebensqualität im Langzeitverlauf

Bei der Einschätzung der Lebensqualität im Langzeitverlauf antworteten uns von 686 Patienten 556 Männer. Mit der Rücklaufquote von 81% konnten wir einen guten Überblick über die Einstellung und das jetzige Befinden der Patienten schaffen.

Die generelle Lebensqualität wurde von 82,5% der Patienten als „gut“ (Mittelwert 5,11) bezeichnet. Nur 3 Patienten antworteten mit „sehr schlecht“ (0,7%), 16,9% Patienten bestätigen eine „ausgezeichnete“ Lebensqualität.

Kontinenz und Potenz zählen zu den wichtigsten Parametern, die die Lebensqualität nach einer radikalen Prostatektomie bestimmen. Die Einschränkung der Lebensqualität nach der Operation wird von den Patienten unterschiedlich beurteilt. In einer großen Studie von Smith et al. im Jahre 2000 empfanden 12 Monate nach Prostatektomie nur 9% der Patienten ihre Kontinenzsituation als ein Problem. Hingegen war für 58% der operierten Patienten die sexuelle Dysfunktion ein moderates oder schwerwiegendes Problem (Smith et al., 2000b). Im Gegensatz dazu fühlten sich in der Studie von Walsh et al. nur ca. 14% der untersuchten Patienten durch eine erektile Dysfunktion beeinträchtigt, 86% der Patienten waren nach 18 Monaten postoperativ sexuell potent. Die Potenz war definiert als Fähigkeit zur Ausführung des Sexualverkehrs mit und ohne Nutzung von Sildenafil (Viagra) (Walsh, 2000).

In unserer Studie wurden alle Patienten nach Kontinenz und Potenzstatus stratifiziert. Von 425 Patienten, die die Frage nach der Kontinenzsituation beantworteten, fühlten sich noch 37,6% Jahre nach der Prostatektomie durch eine Inkontinenz beeinflusst. Dabei zeigte sich, dass die Lebensqualität der inkontinenten Patienten deutlich eingeschränkt war ($p < 0,0005$). Im Gegensatz dazu verhielt sich die Beurteilung der Patienten mit erektilen Funktionsstörungen (86,5% der befragten Patienten) ähnlich der der potenten Männer, so dass dadurch keine massive Einschränkung der Lebensqualität zu beobachten war ($p = 0,453$). Wir vermuten, dass durch den hohen Anteil älterer Männer, die wahrscheinlich auch ohne Prostatakarzinom und Operation in ihrer Potenz altersbedingt eingeschränkt wären, dieses Ergebnis verschoben ist.

5.6.3. EORTC QLQ-C30 – Ein Quality of Life Instrument

Der Lebensqualitätsbogen QLQ-C-30 ist ein in internationalen Studien häufig eingesetzter Fragebogen, der die Lebensqualität von Karzinompatienten, die an klinischen Studien teilnehmen, beurteilt. Er wird von den Patienten gut akzeptiert und kann in durchschnittlich

15 Minuten mit nur geringer oder auch fehlender Hilfe ausgefüllt werden (Aaronson et al., 1993). Alle Fragen bezüglich des physischen, sozialen und emotionalen Empfindens sowie zu Symptomen wie Schmerz, Übelkeit, Müdigkeit wurden von 78,6% der Patienten durchschnittlich mit „1“ bewertet, d.h. die Patienten hatten „überhaupt keine Schwierigkeiten“, sich im Alltag zu bewähren. 21,4% der Karzinompatienten antworteten mit einem Median von „2“ (nur geringe Einschränkung) auf alle Fragen.

Diese exzellente Einschätzung der Lebensqualität unterstreicht die hohe Akzeptanz der radikalen Prostatektomie. Sie ist der Goldstandard mit einer sehr guten Tumorkontrolle für klinisch organbegrenzte Prostatakarzinome und bietet dem Patienten nach unserer Datenlage eine angepasste Lebensqualität.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das Prostatakarzinom als häufigste Tumorerkrankung des Mannes hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Seit Einführung der PSA-Bestimmung als wichtiger diagnostischer Parameter konnte eine Verschiebung von organüberschreitenden hin zu organbegrenzten Karzinomen verzeichnet werden. Wir beschäftigten uns mit Fragen bezüglich regionaler Unterschiede, Alter, pathohistologischer Klassifikation, klinischem Verlauf und Lebensqualität der Patienten mit initial diagnostizierten organbegrenzten Prostatakarzinomen und untersuchten ein Patientenkollektiv von 686 Männern, die sich im Zeitraum von 1989 bis 1999 einer radikalen Prostatektomie im Universitätsklinikum Marburg unterzogen haben.

Die Hypothese des klinisch entstandenen Eindrucks hinsichtlich eines Stadienshiftes zwischen einer aufgeklärten Großstadt (Hamburg) und einer Kleinstadt mit einem großen ländlichen Einzugsgebiet (Marburg) konnten wir widerlegen. In beiden Gebieten sank im untersuchten Zeitraum von 5 Jahren die Anzahl organüberschreitender Tumore. Gleichzeitig konnte ein Anstieg organbegrenzter pT2-Karzinome um 22% in Marburg bzw. 25% in Hamburg verzeichnet werden. Trotz erheblicher demographischer und soziokultureller Unterschiede sind die Akzeptanz und Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen auf einem ähnlichen Niveau. Man kann anhand dieser Resultate davon ausgehen, dass sich die Qualität der Früherkennung und der urologischen Behandlung in einer Kleinstadt kaum von der einer modernen Großstadt unterscheidet.

Wir untersuchten das scheinbar aggressivere Verhalten eines Prostatakarzinoms bei jungen Patienten unter 55 Jahren im Vergleich zu älteren Patienten über 65 Jahren. Bis auf eine leicht erhöhte Rezidivhäufigkeit im jungen Patientenalter (13,8% versus 4,2) konnten im Vergleich übriger onkologischer Parameter wie dem PSA-Wert, dem pT-Stadium und dem Grading gravierende Unterschiede zwischen beiden Altersgruppen ausgeschlossen werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass junge Patienten, die zum initialen Diagnosezeitpunkt jünger als 55 Jahre waren und sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, einen ähnlichen klinischen Verlauf aufweisen wie ältere Patienten. Die These eines aggressiveren Krankheitsverlaufes können wir in unserer Studie nicht unterstützen.

Ein wichtiger Prognoseparameter für den klinischen Verlauf eines Prostatakarzinoms ist der Lymphknotenstatus. In unserer Untersuchung konnten bei einem Lymphknotenbefall trotz

Verschiebung wichtiger onkologischer Werte (initialer PSA, pT-Stadium, Grading) zu deutlich schlechtere Stadien keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit und des Überlebens im Vergleich zu lymphknotennegativen Patienten gefunden werden. Der Lymphknotenstatus als Prognostikator besaß in unserer Studie somit nur einen untergeordneten Stellenwert.

Wir beschäftigten uns weiterhin mit der Frage, ob es gerechtfertigt ist, Patienten mit einem initialen PSA-Wert über 20 ng/ml einer radikalen Prostatektomie zuzuführen. Es zeigte sich bei einem Anstieg des PSA-Wertes eine Zunahme organüberschreitender Prostatakarzinome, positiver Lymphknoten und eine Steigerung der Rezidivwahrscheinlichkeit. Dennoch konnte ein Überleben von 82% im mittleren Follow-up verzeichnet werden. Die radikale Prostatektomie als Therapieoption sollte diesen Patienten nicht vorenthalten werden.

Es stellte sich für uns die Frage, inwieweit die Lebensqualität der Patienten durch die Therapie einer radikalen Prostatektomie beeinflusst und verändert wurde. Zu den wichtigsten Veränderungen zählten in unserer Studie Einschränkungen in der Kontinenz- und Potenzsituation, obwohl mit zunehmendem Alter die Wertigkeit einer Inkontinenz anstieg. Mit Hilfe des standardisierten EORTC QLQ C-30 Fragebogen bestätigten die Patienten Jahre nach dem operativen Eingriff eine gute bis sehr gute Lebensqualität. Über 93.5% der Patienten würden bei einer neuen Therapieentscheidung erneut die Prostatektomie als Therapieoption wählen.

Angesichts der hohen Akzeptanz der Prostatektomie und der hervorragenden Tumorkontrolle bei Patienten mit lokal begrenzten oder fortgeschrittenen Prostatakarzinomen stellt diese Operation eine optimale Therapieoption dar, mit der sich die Alternativverfahren Bestrahlung und Hormonablation messen lassen müssen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C., and .: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J.Natl.Cancer Inst.* 85[5], 365-376. 1993.
2. Adami, H. O., Norlen, B. J., Malker, B., and Meirik, O.: Long-term survival in prostatic carcinoma, with special reference to age as a prognostic factor. A nation-wide study. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 20[2], 107-112. 1986.
3. Altwein, J. E.: Prostatakarzinom - Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren. 2.Auflage. 1997.
4. Amling, C. L., Kane, C. J., Riffenburgh, R. H., Ward, J. F., Roberts, J. L., Lance, R. S., Friedrichs, P. A., and Moul, J. W.: Relationship between obesity and race in predicting adverse pathologic variables in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology* 58[5], 723-728. 2001.
5. Aprikian, A. G., Zhang, Z. F., and Fair, W. R.: Prostate adenocarcinoma in men younger than 50 years. A retrospective review of 151 patients.
6. Arai, Y., Okubo, K., Aoki, Y., Maekawa, S., Okada, T., Maeda, H., Ogawa, O., and Kato, T.: Patient-reported quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int.J.Urol.* 6[2], 78-86. 1999.
7. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland and In Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. *Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland*[3], 64-67. 2002.
8. Aumuller, G.: Morphologic and regulatory aspects of prostatic function. *Anat.Embryol.(Berl)* 179[6], 519-531. 1989.
9. Bauer, J. J., Srivastava, S., Connelly, R. R., Sesterhenn, I. A., Preston, D. M., McLeod, D. G., and Moul, J. W.: Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 51[6], 970-976. 1998.
10. Benson, M. C., Kaplan, S. A., and Olsson, C. A.: Prostate cancer in men less than 45 years old: influence of stage, grade and therapy. *J.Urol.* 137[5], 888-890. 1987.
11. Blackwell, K. L., Bostwick, D. G., Myers, R. P., Zincke, H., and Oesterling, J. E.: Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density. *J.Urol.* 151[6], 1565-1570. 1994.

12. Bratt, O., Kristoffersson, U., Lundgren, R., and Olsson, H.: Sons of men with prostate cancer: their attitudes regarding possible inheritance of prostate cancer, screening, and genetic testing. *Urology* 50[3], 360-365. 1997.
13. Bratt, O., Kristoffersson, U., Olsson, H., and Lundgren, R.: Clinical course of early onset prostate cancer with special reference to family history as a prognostic factor. *Eur.Urol.* 34[1], 19-24. 1998.
14. Brinkmann, A. O.: Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol.Cell Endocrinol.* 1[1-2], 105-109. 2001.
15. Byar, D. P. and Mostofi, F. K.: Cancer of the prostate in men less than 50 years old: an analysis of 51 cases. *J.Urol.* 102[6], 726-733. 1969.
16. Cadeddu, J. A., Partin, A. W., Epstein, J. I., and Walsh, P. C.: Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) prostate cancer: a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. *Urology* 50[2], 251-255. 1997.
17. Carter, H. B.: A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older. *Urology* 55[6], 796-799. 2000.
18. Carvalhal, G. F., Smith, D. S., Mager, D. E., Ramos, C., and Catalona, W. J.: Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J.Urol.* 161[3], 835-839. 1999.
19. Catalona, W. J., Ramos, C. G., Carvalhal, G. F., and Yan, Y.: Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 55[6], 791-795. 2000.
20. Catalona, W. J., Richie, J. P., deKernion, J. B., Ahmann, F. R., Ratliff, T. L., Dalkin, B. L., Kavoussi, L. R., MacFarlane, M. T., and Southwick, P. C.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J.Urol.* 152[6 Pt 1], 2031-2036. 1994a.
21. Catalona, W. J. and Smith, D. S.: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J.Urol.* 152[5 Pt 2], 1837-1842. 1994b.
22. Cheng, C. W., Bergstralh, E. J., and Zincke, H.: Stage D1 prostate cancer. A nonrandomized comparison of conservative treatment options versus radical prostatectomy. *Cancer* 71[3 Suppl], 996-1004. 1993.
23. Cheng, L., Zincke, H., Blute, M. L., Bergstralh, E. J., Scherer, B., and Bostwick, D. G.: Risk of Prostate Carcinoma Death In Patients With Lymph Node Metastasis. *Cancer* 91, 66-73. 2001.
24. Collins, G. N., Lloyd, S. N., Hehir, M., and McKelvie, G. B.: Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies--true morbidity and patient acceptance.
25. Crawford, E. D., deAntoni, E. P., and Stone, N. N.: Prostate cancer awareness week demonstrate continual value to early detection of strategies. *J.Urol.* 153, 312A. 1995.

26. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Fondurulia, J., Chen, M. H., Tomaszewski, J. E., and Wein, A.: The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J.Urol.* 160[6 Pt 1], 2096-2101. 1998.
27. Denis, L. J., Murphy, G. P., and Schroder, F. H.: Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer. *Cancer* 75[5], 1187-1207. 1995.
28. Dietrich, H.: Operative Therapie des Prostatakarzinoms. *Urologe B* 40, 536-539. 2000.
29. Eastham, J. A., May, R., Robertson, J. L., Sartor, O., and Kattan, M. W.: Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology* 54[4], 709-713. 1999.
30. Edwards, S. M., Dunsmuir, W. D., Gillett, C. E., Lakhani, S. R., Corbishley, C., Young, M., Kirby, R. S., Dearnaley, D. P., Dowe, A., Ardern-Jones, A., Kelly, J., Spurr, N., Barnes, D. M., and Eeles, R. A.: Immunohistochemical expression of BRCA2 protein and allelic loss at the BRCA2 locus in prostate cancer. CRC/BPG UK Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Int.J.Cancer* 78[1], 1-7. 1998.
31. Ehreth, J. T., Miller, J. I., McBeath, R. B., Hansen, K. K., Ahmann, F. R., Dalkin, B. L., and Schiff, M., Jr.: Prostate-specific antigen obtained under optimal conditions determines extracapsular adenocarcinoma of the prostate. *Br.J.Urol.* 75[1], 21-25. 1995.
32. Epstein, J. I.: Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. *Am.J.Surg.Pathol.* 14[7], 626-632. 1990.
33. Epstein, J. I., Partin, A. W., Sauvageot, J., and Walsh, P. C.: Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am.J.Surg.Pathol.* 20[3], 286-292. 1996.
34. Farkas, A., Schneider, D., Perrotti, M., Cummings, K. B., and Ward, W. S.: National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. *Urology* 52[3], 444-448. 1998.
35. Flatten, G.: Krebsfrüherkennungsuntersuchung beim Prostatakarzinom - Ein Erfahrungsbericht über 20 Jahre. 33-40. 1995.
36. Frazier, H. A., Robertson, J. E., and Paulson, D. F.: Does radical prostatectomy in the presence of positive pelvic lymph nodes enhance survival? *World J.Urol.* 12[6], 308-312. 1994.
37. Frohmüller, H., Theiss, M., and Wirth, M. P.: Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: long-term follow-up of 115 patients. *Eur.Urol.* 19[4], 279-283. 1991.

38. Gilliland, F. D., Becker, T. M., Key, C. R., and Samet, J. M.: Contrasting trends of prostate cancer incidence and mortality in New Mexico's Hispanics, non-Hispanic whites, American Indians, and blacks. *Cancer* 73[8], 2192-2199. 1994.
39. Gould, A.: Prognosis and survival in prostate cancer. 1995.
40. Gronberg, H., Damber, J. E., Jonsson, H., and Lenner, P.: Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. *J.Urol.* 152[3], 892-895. 1994.
41. Guinan, P., Bush, I., Ray, V., Vieth, R., Rao, R., and Bhatti, R.: The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. *N.Engl.J.Med.* 303[9], 499-503. 1980.
42. Hammerer, P. and Huland, H.: [Anatomy and sonography of the prostate]. *Urologe A* 28[6], 311-316. 1989.
43. Hammerer, P. and Huland, H.: [The diagnosis of prostatic carcinoma]. *Fortschr.Med.* 109[26], 512-517. 1991.
44. Harrison, G. S.: The prognosis of prostatic cancer in the younger man. *Br.J.Urol.* 55[3], 315-320. 1983.
45. Harvei, S. and Kravdal, O.: The importance of marital and socioeconomic status in incidence and survival of prostate cancer. An analysis of complete Norwegian birth cohorts. *Prev.Med.* 26[5 Pt 1], 623-632. 1997.
46. Hasui, Y., Marutsuka, K., Asada, Y., Ide, H., Nishi, S., and Osada, Y.: Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 25[2], 91-96. 1994.
47. Heidenreich, A. and Hofmann, R.: Therapie des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms. *Onkologie.* 23 (suppl. 8), 12-13. 2000a.
48. Heidenreich, A., Varga, Z., and Hofmann, R.: Radikale pelvine Lymphadenektomie beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom - Indikation, Technik und Ergebnisse. 2000b.
49. Heidenreich, A., Vorreuther, R., Neubauer, S., Westphal, J., Engelmann, U. H., and Moul, J. W.: The influence of ejaculation on serum levels of prostate specific antigen. *J.Urol.* 157[1], 209-211. 1997.
50. Heidenreich, A., Wille, S., and Hofmann, R.: Anatomie und Physiologie der Prostata. Sonderheft. 2000c.
51. Heidenreich, A., Wimmer, S., and COLOGNE Study Group: Biological aggressiveness of prostate cancer (PCA) in men younger than 55 years. *Eur.Urol.* 35 (suppl 2): 1-196. 1999.
52. Helpap, B. and Rübber, H.: Prostatakarzinom - Pathologie, Praxis und Klinik. 1995.
53. Hertle, L.: [The significance of prostate-specific antigen in after-care of prostate carcinoma]. *Urologe A* 37[2], 170-171. 1998.

54. Hoedemaeker, R. F., Rietbergen, J. B., Kranse, R., Schroder, F. H., and van der Kwast, T. H.: Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J.Urol.* 164[2], 411-415. 2000.
55. Holzel, D. and Altwein, J. E.: [Tumors of the urogenital tract: clinico-epidemiologic facts]. *Urologe A* 30[2], 134-138. 1991.
56. Höhl, W.: Prostata-Biopsie - Wie, wann und wie oft? *Onkologie.* 23[suppl.], 1-28. 2000.
57. Hölzel, D.: Prostatakarzinom - Ist die Früherkennung in einer Sackgasse? *Deutsches Ärzteblatt* 92, 1353-1363. 1995.
58. Huland, H.: [What is the value of radical prostatectomy in lymph node positive prostate carcinoma?]. *Urologe A* 37[2], 138-140. 1998.
59. Hull, G. W., Rabbani, F., Abbas, F., Wheeler, T. M., Kattan, M. W., and Scardino, P. T.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J.Urol.* 167[2 Pt 1], 528-534. 2002.
60. John, E. M., Whittemore, A. S., Wu, A. H., Kolonel, L. N., Hislop, T. G., Howe, G. R., West, D. W., Hankin, J., Dreon, D. M., Teh, C. Z., and .: Vasectomy and prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *J.Natl.Cancer Inst.* 87[9], 662-669. 1995.
61. Johnson, D. E., Lanieri, J. P., Jr., and Ayala, A. G.: Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age. *J.Surg.Oncol.* 4[3], 207-216. 1972.
62. Kalish, L. A., McDougal, W. S., and McKinlay, J. B.: Family history and the risk of prostate cancer. *Urology* 56[5], 803-806. 2000.
63. Kattan, M. W.: Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer. *Curr.Opin.Urol.* 13[2], 111-116. 2003.
64. Kleer, E., Larson-Keller, J. J., Zincke, H., and Oesterling, J. E.: Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade. *Urology* 41[3], 207-216. 1993.
65. Koch, M. O., Foster, R. S., Bell, B., Beck, S., Cheng, L., Parekh, D., and Jung, S. H.: Characterization and predictors of prostate specific antigen progression rates after radical retropubic prostatectomy. *J.Urol.* 164[3 Pt 1], 749-753. 2000.
66. Kupelian, P., Katcher, J., Levin, H., Zippe, C., and Klein, E.: Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate- specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 48[2], 249-260. 1996.
67. Kupelian, P. A., Kupelian, V. A., Witte, J. S., Macklis, R., and Klein, E. A.: Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J.Clin.Oncol.* 15[4], 1478-1480. 1997.

-
68. Laufer, M., Pound, C. R., Carducci, M. A., and Eisenberger, M. A.: Management of patients with rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Urology* 55[3], 309-315. 2000.
69. Lippert and H: *Prostata*. 3. Auflage. 2002.
70. Luboldt, H. J., Altwein, J. E., Bichler, K. H., Czaja, D., Husing, J., Fornara, P., Jockel, K. H., Lubben, G., Schalkhauser, K., Weissbach, L., Wirth, M., and Rubben, H.: [Early recognition of prostate carcinoma. Initial results of a prospective multicenter study in Germany. Project Group for Early Detection DGU-BDU Laboratory diagnosis Professional Circle]. *Urologe A* 38[2], 114-123. 1999.
71. Luboldt, H. J., Husing, J., Altwein, J. E., Bichler, K. H., Czaja, D., Fornara, P., Jockel, K. H., Schalkhauser, K., Weissbach, L., Wirth, M., and Rubben, H.: [Early detection of prostatic carcinoma in urologic practice with digital rectal examination and prostate-specific antigen. Early Detection Project Group]. *Urologe A* 39[4], 330-333. 2000.
72. Luboldt, H. J., Swoboda, A., Borgermann, C., Fornara, P., and Rubben, H.: Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. *Onkologie*. 24[1], 33-37. 2001.
73. Marberger, M. and Djavan, B.: Klinische Bedeutung von PSA, prozentfreiem PSA und hK2 für Diagnose und Staging des Prostatakarzinoms. *Onkologie*. 23 (suppl. 8), 9-10. 2000.
74. McNeal, J. E.: Morphogenesis of prostatic carcinoma. *Cancer* 18[12], 1659-1666. 1965.
75. McNeal, J. E., Redwine, E. A., Freiha, F. S., and Stamey, T. A.: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am.J.Surg.Pathol.* 12[12], 897-906. 1988.
76. Messing, E. M., Manola, J., Sarosdy, M., Wilding, G., Crawford, E. D., and Trump, D.: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N.Engl.J.Med.* 341[24], 1781-1788. 1999.
77. Mettlin, C. J., Murphy, G. P., Ho, R., and Menck, H. R.: The National Cancer Data Base report on longitudinal observations on prostate cancer. *Cancer* 77[10], 2162-2166. 1996.
78. Millin, T.: Retropubic prostatectomy. A new extravesical technique. Report on 20 cases. *Lancet* II, 693-696. 1945.
79. Myers, R. B., Srivastava, S., Oelschlager, D. K., and Grizzle, W. E.: Expression of p160erbB-3 and p185erbB-2 in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *J.Natl.Cancer Inst.* 86[15], 1140-1145. 1994.
80. Noldus, J., Graefen, M., Hammerer, P., Henke, R. P., and Huland, H.: [Development of tumor selection based on pathological stage in clinically localized prostate carcinoma]. *Urologe A* 37[2], 195-198. 1998.

81. Oefelein, M. G., Ricchiuti, V. S., Conrad, P. W., Goldman, H., Bodner, D., Resnick, M. I., and Seftel, A.: Clinical predictors of androgen-independent prostate cancer and survival in the prostate-specific antigen era. *Urology* 60[1], 120-124. 2002.
82. Oesterling, J. E., Chan, D. W., Epstein, J. I., Kimball, A. W., Jr., Bruzek, D. J., Rock, R. C., Brendler, C. B., and Walsh, P. C.: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J.Urol.* 139[4], 766-772. 1988.
83. Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G., Guess, H. A., Girman, C. J., Panser, L. A., and Lieber, M. M.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 270[7], 860-864. 1993a.
84. Oesterling, J. E., Martin, S. K., Bergstralh, E. J., and Lowe, F. C.: The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 269[1], 57-60. 1993b.
85. Oh, J., Colberg, J. W., Ornstein, D. K., Johnson, E. T., Chan, D., Virgo, K. S., and Johnson, F. E.: Current followup strategies after radical prostatectomy: a survey of American Urological Association urologists. *J.Urol.* 161[2], 520-523. 1999.
86. Okada, K., Kojima, M., Naya, Y., Kamoi, K., Yokoyama, K., Takamatsu, T., and Miki, T.: Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate-specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. *Urology* 55[6], 892-898. 2000.
87. Parker, S. L., Tong, T., Bolden, S., and Wingo, P. A.: Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J.Clin.* 47[1], 5-27. 1997.
88. Partin, A. W., Carter, H. B., Chan, D. W., Epstein, J. I., Oesterling, J. E., Rock, R. C., Weber, J. P., and Walsh, P. C.: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J.Urol.* 143[4], 747-752. 1990.
89. Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M., Walsh, P. C., Epstein, J. I., and Pearson, J. D.: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58[6], 843-848. 2001.
90. Partin, A. W. and Oesterling, J. E.: The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J.Urol.* 152[5 Pt 1], 1358-1368. 1994.
91. Partin, A. W., Yoo, J., Carter, H. B., Pearson, J. D., Chan, D. W., Epstein, J. I., and Walsh, P. C.: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J.Urol.* 150[1], 110-114. 1993.
92. Pound, C. R., Partin, A. W., Epstein, J. I., and Walsh, P. C.: Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol.Clin.North Am.* 24[2], 395-406. 1997.

93. Preston, D. M., Levin, L. I., Jacobson, D. J., Jacobsen, S. J., Rubertone, M., Holmes, E., Murphy, G. P., and Moul, J. W.: Prostate-specific antigen levels in young white and black men 20 to 45 years old. *Urology* 56[5], 812-816. 2000.
94. Quinn, M. and Babb, P.: Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individual countries. *BJU.Int.* 90[2], 174-184. 2002.
95. Rifkin, M. D.: Prostate cancer: the diagnostic dilemma and the place of imaging in detection and staging. *World J.Urol.* 16[1], 76-80. 1998.
96. Ross, R. K., Paganini-Hill, A., and Henderson, B. E.: The etiology of prostate cancer: what does the epidemiology suggest? *Prostate* 4[4], 333-344. 1983.
97. Ruska, K. M., Partin, A. W., Epstein, J. I., and Kahane, H.: Adenocarcinoma of the prostate in men younger than 40 years of age: diagnosis and treatment with emphasis on radical prostatectomy findings. *Urology* 53[6], 1179-1183. 1999.
98. Sands, M. E., Zagars, G. K., Pollack, A., and von Eschenbach, A. C.: Serum prostate-specific antigen, clinical stage, pathologic grade, and the incidence of nodal metastases in prostate cancer. *Urology* 44[2], 215-220. 1994.
99. Seay, T. M., Blute, M. L., and Zincke, H.: Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J.Urol.* 159[2], 357-364. 1998.
100. Shyan, M. R.: Methodological Note: Analyzing Signs for Recognition & Feature Salience. 1991.
101. Silber, I. and McGavran, M. H.: Adenocarcinoma of the prostate in men less than 56 years old: a study of 65 cases. *J.Urol.* 105[2], 283-285. 1971.
102. Smith, C. V., Bauer, J. J., Connelly, R. R., Seay, T., Kane, C., Foley, J., Thrasher, J. B., Kusuda, L., and Moul, J. W.: Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research multicenter prostate cancer database. *J.Urol.* 164[6], 1964-1967. 2000a.
103. Smith, D. S., Carvalhal, G. F., Schneider, K., Krygiel, J., Yan, Y., and Catalona, W. J.: Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. *Cancer* 88[6], 1454-1463. 2000b.
104. Stamey, T. A., Kabalin, J. N., Ferrari, M., and Yang, N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients. *J.Urol.* 141[5], 1088-1090. 1989.
105. Stamey, T. A., Villers, A. A., McNeal, J. E., Link, P. C., and Freiha, F. S.: Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J.Urol.* 143[6], 1166-1172. 1990.
106. Steinberg, G. D., Epstein, J. I., Piantadosi, S., and Walsh, P. C.: Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *J.Urol.* 144[6], 1425-1432. 1990.

107. Steiner, M. S., Morton, R. A., and Walsh, P. C.: Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. *J.Urol.* 145[3], 512-514. 1991.
108. Szymanowski, J., Dudek, P., Ratajski, J., and Wysocki, M.: Correlations among prostatic-specific antigen, Gleason score, staging and grading in patients after radical prostatectomy. *BJU.Int.* 89[6], 612-613. 2002.
109. Thon, W. F., Gadban, F., Truss, M. C., Kuczyk, M., Hartmann, U., and Jonas, U.: Prostate-specific antigen density--a reliable parameter for the detection of prostate cancer? *World J.Urol.* 14[1], 53-58. 1996.
110. UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage. 1997.
111. Vaiday, A., Tiguert, R., Gheiler, E. L., and Soloway, M. S.: The role of radical prostatectomy in patients with a serum PSA of 20 or greater. 192. 2002.
112. van den, Ouden D., Davidson, P. J., Hop, W., and Schroder, F. H.: Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J.Urol.* 151[3], 646-651. 1994.
113. Villers, A., Soulie, M., Haillot, O., and Boccon-Gibod, L.: [Prostate cancer screening (III): risk factors, natural history, course without treatment. Characteristics of detected cancers]. *Prog.Urol.* 7[4], 655-661. 1997.
114. Walsh, P. C.: Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. *J.Urol.* 163[6], 1802-1807. 2000.
115. Walsh, P. C. and Partin, A. W.: Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer* 80[9], 1871-1874. 1997.
116. Walsh, P. C., Partin, A. W., and Epstein, J. I.: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J.Urol.* 152[5 Pt 2], 1831-1836. 1994.
117. Walsh, P. C., Retik, A. B., Vaughan, E. D., Wein, and A.J: *Cambell's Urology.* 7[1]. 1998.
118. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., and Chu, T. M.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 17[2], 159-163. 1979.
119. Waterbor, J. W. and Bueschen, A. J.: Prostate cancer screening (United States). *Cancer Causes Control* 6[3], 267-274. 1995.
120. Whittemore, A. S., Wu, A. H., Kolonel, L. N., John, E. M., Gallagher, R. P., Howe, G. R., West, D. W., Teh, C. Z., and Stamey, T.: Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am.J.Epidemiol.* 141[8], 732-740. 1995.
121. Wilson, J. M., Kemp, I. W., and Stein, G. J.: Cancer of the prostate. Do younger men have a poorer survival rate? *Br.J.Urol.* 56[4], 391-396. 1984.

122. Wingo, P. A., Tong, T., and Bolden, S.: Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J.Clin.* 45[1], 8-30. 1995.
123. Wirth, M. and Manseck, A.: [Lymph node positive prostate carcinoma. A case for radical prostatectomy]. *Urologe A* 38[4], 344-348. 1999.
124. Wirth, M. P., Manseck, A., and Frohmüller, H.: Wertigkeit des prostataspezifischen Antigens (PSA) und der prostataspezifischen sauren Phosphatase in der Früherkennung des Prostata-Carcinoms. *Urologe A* 29. 1990.
125. Wirth, M. P. and Pilarsky, C.: [The value of prostate-specific antigen in therapy follow-up of prostatic carcinoma]. *Urologe A* 34[4], 297-302. 1995.
126. Wolman, S. R., Macoska, J. A., Micale, M. A., and Sakr, W. A.: An approach to definition of genetic alterations in prostate cancer.
127. Woolf, C. M.: An investigation of the familiar aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 13, 739-743. 1960.
128. Wu, A. H., Whittemore, A. S., Kolonel, L. N., John, E. M., Gallagher, R. P., West, D. W., Hankin, J., Teh, C. Z., Dreon, D. M., and Paffenbarger, R. S., Jr.: Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 4[7], 735-741. 1995.
129. Zincke, H., Bergstralh, E. J., Blute, M. L., Myers, R. P., Barrett, D. M., Lieber, M. M., Martin, S. K., and Oesterling, J. E.: Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long- term results of 1,143 patients from a single institution. *J.Clin.Oncol.* 12[11], 2254-2263. 1994a.
130. Zincke, H., Bergstralh, E. J., Larson-Keller, J. J., Farrow, G. M., Myers, R. P., Lieber, M. M., Barrett, D. M., Rife, C. C., and Gonchoroff, N. J.: Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment. Evidence for favorable survival in patients with DNA diploid tumors. *Cancer* 70[1 Suppl], 311-323. 1992.
131. Zincke, H., Oesterling, J. E., Blute, M. L., Bergstralh, E. J., Myers, R. P., and Barrett, D. M.: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J.Urol.* 152[5 Pt 2], 1850-1857. 1994b.

A N H A N G

ANHANG A: Fragebogen der Patientenbriefe

ANHANG B: EORTC QLQ-C30
Fragebogen zur Lebensqualität von der European Organisation for
Research and Treatment of Cancer

ANHANG C: Verwendete Abkürzungen

ANHANG A

PATIENTENFRAGEBOGEN (vertraulich)

Name: _____

Geburtsdatum: _____

OP-Jahr: _____

Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage das Zutreffende an:

Beschwerden vor der Operation:

nein _____

ja _____

wenn ja, welche:

Schmerzen beim Wasserlassen _____

verzögerter Beginn _____

Blut im Urin _____

Potenzstörung _____

Andere _____

Beschwerden nach der Operation:

unwillkürlicher Stuhlverlust

nein _____

ja _____

unwillkürlicher Urinverlust

nein _____

ja _____

wenn ja:

- Verlieren Sie unwillkürlich Urin?

nein _____

ja _____

- Verlieren Sie Urin beim Husten, Niesen oder Heben?

nein _____

ja _____

- Verlieren Sie Urin beim Gehen?

nein _____

ja _____

- Verlieren Sie in Ruhe Urin?

nein _____

ja _____

Wie viele Vorlagen benutzen Sie heute pro Tag?

keine _____

1-2 _____

3-5 _____

mehr als 6 _____

Trat bei Ihnen vollständige Kontinenz nach der OP auf?

nein _____

ja _____

wenn ja,

nach wie vielen Monaten nach der OP _____

Welche Therapiemaßnahmen haben Sie ergriffen?

- Beckenbodengymnastik _____
- Reizstrombehandlung _____
- Biofeedback _____

wie lange durchgeführt: 1-2 Wochen _____
 3-5 Wochen _____
 mehr als 6 Wochen _____
 ständig _____

- Kollagenunterspritzung _____
- Implantation eines künstlichen Schließmuskels _____

Haben Ihnen diese Maßnahmen geholfen, das Wasserlassen zu kontrollieren?

nein _____ ja _____

Haben Sie gelegentlich starken Harndrang, der nicht unterdrückbar ist und Sie zur Toilette zwingt?

nein, nie _____
 1-2 pro Tag _____
 3-4 pro Tag _____
 öfters _____

Durch welche Beschwerden fühlen Sie sich heute noch beeinträchtigt?

Inkontinenz _____
 Potenzstörung _____
Gefühl, an Krebs erkrankt zu sein _____
 Anderes _____

Sind Sie heute subjektiv beschwerdefrei?

nein _____ wenn nein, welche Probleme haben Sie? _____

ja _____

Traten nach der Operation andere Komplikationen auf?

Herzinfarkt _____
 Herz-Kreislaufbeschwerden _____
Schlaganfall _____
Thrombosen / Embolien _____
Potenzstörung _____

Therapie? _____

Sind Sie nachbestrahlt worden?

nein _____ ja _____

Wurde bei Ihnen das Hodengewebe ausgeschält (Orchiektomie)?
 nein _____ ja _____ wenn ja, wann? _____

Wurde / wird bei Ihnen eine Hormonbehandlung durchgeführt?

nein _____ ja _____ wenn ja:
 Tabletten _____
 1 oder 3-Monatsspritze _____
 wie lange? _____

Gibt es Hinweise auf das Wiederauftreten des Prostatakrebses?
 nein _____ ja _____ wenn ja:

PSA-Anstieg	nein _____	ja _____
Ableger in den Beinen (Metastasen)	nein _____	ja _____
Geschwollene Beine (Lymphstau)	nein _____	ja _____
Knochenschmerzen	nein _____	ja _____

Hätten Sie heute die Wahl, würden Sie sich wieder operieren lassen?
 nein _____ ja _____

Glauben Sie, vom Prostatakrebs geheilt zu sein?
 nein _____ ja _____

Familienmitglieder mit Prostatakrebs:

Vater _____	Bruder _____
Großvater _____	Cousin _____
Onkel _____	niemand _____
Sohn _____	weiß nicht _____

Familienmitglieder mit anderen Tumoren (welche): _____

Haben Sie andere Krebserkrankungen?
 welche? _____ Alter beim Auftreten _____

Gehen Sie regelmäßig zur Nachuntersuchung zu Ihrem Urologen?

nein _____ ja _____ wenn ja, $\frac{1}{4}$ jährlich _____
 $\frac{1}{2}$ jährlich _____
 1 jährlich _____

ANHANG B

EORTC QLO – C30 (Version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betrifft. Bitte beantworten sie die folgenden Fragen selbst, indem sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein: _ _ _ _
 Ihr Geburtstag (Tag/Monat/Jahr): _ _ / _ _ / _ _ _ _
 Das heutige Datum (Tag/Monat/Jahr): _ _ / _ _ / _ _ _ _

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

<u>Während der letzten Woche:</u>	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen Tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4

<u>Während der letzten Woche:</u>	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie sich erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitung lesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen</u> <u>Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:Überhaupt
Nicht

Wenig

Mäßig

Sehr

28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?

1

2

3

4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten für Sie zutrifft:

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1

2

3

4

5

6

7

sehr schlecht

ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1

2

3

4

5

6

7

sehr schlecht

ausgezeichnet

ANHANG C**Verwendete Abkürzungen:**

PCA	Prostata-Carcinom
PSA	Prostataspezifisches Antigen
RPE	Radikale Prostatektomie
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
DRU	Digital rektale Untersuchung
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	International Union against Cancer
AAH	atypische adenomatöse Hyperplasie
PIN	intraepitheliale Prostata- Neoplasie

CURRICULUM VITAE

Name: Wille, geb. Bauch
Vorname: Julia
Geburtsdatum: 26.06.1975
Geburtsort: Karl-Marx-Stadt/ jetzt Chemnitz

Adresse: Am Mühlgraben 2
35037 Marburg
Telefon und Fax 06421-924307
E-Mail: julia.bauch@gmx.de

Eltern: Prof. Dr. med. Karlheinz Bauch
Chefarzt der 3. Medizinischen Klinik,
Klinikum Hoyerswerda

Dr. med. Ursula-Ruth Bauch
Oberärztin für Pädiatrie und Kinderradiologie bis 2000
Kinderklinik Chemnitz

Schulausbildung:

1982-1990	Polytechnische Oberschule "Hans-Link" in Karl-Marx-Stadt
1990-1994	Humanistisches Gymnasium "Friedrich-Engels" in Chemnitz Abschluss mit dem Abitur
1994-1995	Ausbildungsbeginn zur examinierten Krankenschwester
1995	Au-pair-Aufenthalt in den USA Kalamazoo/Michigan und Philadelphia/ Pennsylvania
1995	Beginn des Medizinstudiums an der Philipps-Universität in Marburg
1998	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
1999	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
2001	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)
2002	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen) Gesamtnotendurchschnitt: 1,99

Praktisches Jahr:**1. Tertial "Innere Medizin"**

Oktober 2001-Januar 2002

Department of Endocrinology and Diabetes, Alfred Hospital of
Monash University

Melbourne VIC, Australien

Chairman: Dr. J.R. Stockigt

2. Tertial "Chirurgie"

Februar 2002 bis Mai 2002

Chirurgische Klinik

Spital Thun-Simmental

Thun, Schweiz

Chefarzt: PD Dr. H.E. Wagner

3. Tertial "Hals-Nasen-Ohrenheilkunde"

Juni 2002 bis September 2002

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Philipps-Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. J.A. Werner

Famulaturen:

1998 Innere Medizin – Gastroenterologie und Endokrinologie
Klinikum Chemnitz
6 Wochen

1999 Innere Medizin – Kardiologie und Intensivmedizin
Klinikum Chemnitz
6 Wochen

2000 Gynäkologie und Geburtshilfe
Frauenklinik Chemnitz
6 Wochen

Praxis für Allgemeinmedizin und Innere Medizin
Chemnitz
4 Wochen

Emergency Department and Childrens' Trauma Center
University of Chicago, Pritzker-School of Medicine
Chicago/ Illinois, USA
6 Wochen

Jetzige Tätigkeit: seit 1. Februar 2003 Ärztin im Praktikum in der Inneren Abteilung des
Diakonie-Krankenhauses Marburg-Wehrda,
Chefarzt Dr. med. W. Gleichmann

Sonstige medizinische Tätigkeit:

Extra-Pflegepraktika auf internistischen Stationen/ Intensivstationen

Mitarbeit an einer bundesweiten Studie über Präimplantationsdiagnostik (PID)

Bundesministerium für Bildung und Forschung

Ausführende Universitäten Marburg, Gießen und Heidelberg

"Fragen zu genetischen Erkrankungen und Kinderwunsch"

Betreuung durch Prof. Dr. G. Richter, Ethikkommission Marburg

Teilnahme an der 13. und 14. Interdisziplinären Sommer-Seminar-Woche für Medizin in Davos/ Schweiz mit

Prof. Dr. med. W. Siegenthaler 1999 und 2000

Sprachkenntnisse:

Englisch (4 Jahre) - fließend in Wort und Schrift

Französisch (5 Jahre)

Russisch (7 Jahre)

Latein (4 Jahre) mit Latinum

Interessen:

Musik (Klavier), Literatur, Kunst, Reisen

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Prof. Dr. G. Aumüller, Prof. Dr. R. Arnold, Prof. Dr. Dr. H-D. Basler, Prof. Dr. E. Baum, Prof. Dr. P. J. Barth, Prof. Dr. Czubayko, Prof. Dr. M. O. Doss, Prof. Dr. P. Engel, Prof. Dr. A. Geus, Prof. Dr. L. Gotzen, Prof. Dr. A. Habermehl, Prof. Dr. P. Griss, Prof. Dr. H-J. Gröne, Prof. Dr. R. Happel, Prof. Dr. R. Hofmann, Prof. Dr. H. F. Kern, Prof. Dr. H-D. Klenk, Prof. Dr. J. Koolman, Prof. Dr. J-C. Krieg, Prof. Dr. Kroll, Prof. Dr. R. E. Lang, Prof. Dr. H. Lennartz, Prof. Dr. W. H. Oertel, Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt, Prof. Dr. D-O. Schachtschabel, Prof. Dr. H. Schäfer, Prof. Dr. C. Reichardt, Prof. Dr. Rothmund, Prof. Dr. K-D. Schulz, Prof. Dr. Seybarth, Prof. Dr. E. Weihe, Prof. Dr. A-J. Werner, Prof. Dr. K. Voigt an der Philipps-Universität Marburg,

die Herren Prof. N. M. Thomson, Prof. J. R. Stockigt und Prof. D. Topliss in Melbourne/Victoria, Australien

und

die Herren PD. Dr. H-E. Wagner, Dr. Mouton, Dr. Ballmer, Dr. Hess, Dr. Els und Dr. Hübschle in Thun/ Schweiz.

Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn PD. Dr. med. Axel Heidenreich für die Überlassung dieses interessanten Themas und die wertvollen Ratschläge bei der Ausarbeitung.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Sebastian Wille, der mit viel Geduld und konstruktiver Kritik diese Arbeit betreute.

Ein Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Huland und seinen Mitarbeitern im Universitäts-Klinikum Eppendorf, die uns vertrauensvoll ihre Patientendaten zur Verfügung gestellt haben.

Ich danke den Sekretärinnen des Fachbereichs Urologie und Kinderurologie, im besonderen Frau Bellof, für die Unterstützung und Hilfe bei logistischen Fragen im Rahmen der schriftlichen Patientenanfragen.

Besonders danke ich den Damen und Herren des Medizinischen Archivs der Philipps-Universität, die mir freundlicherweise oft bei der Suche ausgewählter Patientenakten behilflich waren und mit Rat und Tat zur Seite standen.

Dem Statistikbüro MoReData GmbH, insbesondere Herrn Reitze in Gießen, danke ich für die statistische Ausarbeitung meiner Fragen und die Erörterung biomathematischer Zusammenhänge.

Eine besondere Anerkennung und Dank geht an alle Patienten, die sich die Zeit genommen haben, die Fragebögen mit viel Geduld und Sorgfalt auszufüllen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, deren permanente Unterstützungen die Niederschrift dieser Arbeit stetig begleitet und vorangetrieben haben.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Klinische Charakteristika des lokal begrenzten Prostatakarzinoms“ im Medizinischen Zentrum für Urologie und Kinderurologie, unter Leitung von PD Dr. med. A. Heidenreich mit Unterstützung durch Dr. med. S. Wille und dem Statistikbüro MoReData GmbH ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als in die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine anderer Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den

Julia Wille